

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 197

N° 142

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Mademoiselle Marie-Claire ROBERT

née le 30 Avril 1944 à PARTHENAY (Deux-Sèvres)

Présentée et soutenue publiquement le

7 JAN. 1972

COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES
des
TRANSFUSIONS MASSIVES

Président : Monsieur le Professeur ROUCHY

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNEE 197

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Mademoiselle Marie-Claire ROBERT

née le 30 Avril 1944 à PARTHENAY (Deux-Sèvres)

Présentée et soutenue publiquement le

COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES
des
TRANSFUSIONS MASSIVES

Président : Monsieur le Professeur ROUCHY

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

ESPECE DE

Mémoire de M. le Docteur

présenté à la Faculté le 20 Avril 1927



Présente et soutient publiquement la

COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

des

TRANSFUSIONS MASSIVES

Président : Monsieur le Professeur BOUCHY

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16, boulevard Daviers - 88.76.22

DOYEN : M. RENIER 19, rue La Fontaine
 ASSESSEUR : M. GERMAIN 18, quai des Carmes
 SECRETAIRE : M. MAILLEUX 23, rue Rousseau

DOYEN Honoraire : M. ROUCHY 1, place de Lorraine

Professeurs Honoraires { M. AMSLER 8, rue de Bel Air
 { M. DAVID 6, rue de la Gare
 { M. HY 4 bis rue Hanneloup
 { M. ROUSSEAU 12 bis, rue des Arènes

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M. COTTIN	26, rue des Arènes ANGERS	Chimie Générale
DELAITRE	20, avenue Vauban ANGERS	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	7, rue Thiers CHATEAU GONTIER	Pharmacie chimique
FRESSINAUD	5, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Clinique Médicale B
GERMAIN	18, quai des Carnes ANGERS	Botanique et Cryptogamie
GOYER	12, rue Rabelais ANGERS	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye AVRILLE	Biophysique Médicale
GUNTZ	16, rue La Fontaine ANGERS	Anatomie
HERISSET	Résidence des Plantes ANGERS	Matière Médicale
HERMANN	21, rue du Quinconce ANGERS	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	27, rue Hoche - ANGERS	Chimie analytique
LAFARGUE	67, rue du Bellay ANGERS	Pharmacie Galénique
MARTIN	17, rue Hanneloup ANGERS	Pathologie chirurgicale
MENARD	BECON les GRANITS	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	18, rue Rabelais ANGERS	Clinique Chirurgicale A
OURY	66, rue Rabelais ANGERS	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	19, rue Paul Bert ANGERS	Clinique Médicale A
RENIER	19, rue La Fontaine ANGERS	Clinique Rhumatologique
RQUCHY	1, place Lorraine ANGERS	Clinique Gynécologique et obstétricale
SIMARD	Résidence ANJOU Bt B Rte des Ponts de Cé - ANGERS	Anatomie Pathologique.

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET	5 Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Parasitologie
---------	--	---------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. BONNIOT	Clinique Médicale B
JOUBAUD	Médecine Générale et expérimentale
PERTUS	Urologie
PARSY	O. R. L.
TADEI	Médecine Générale et Cardiologie

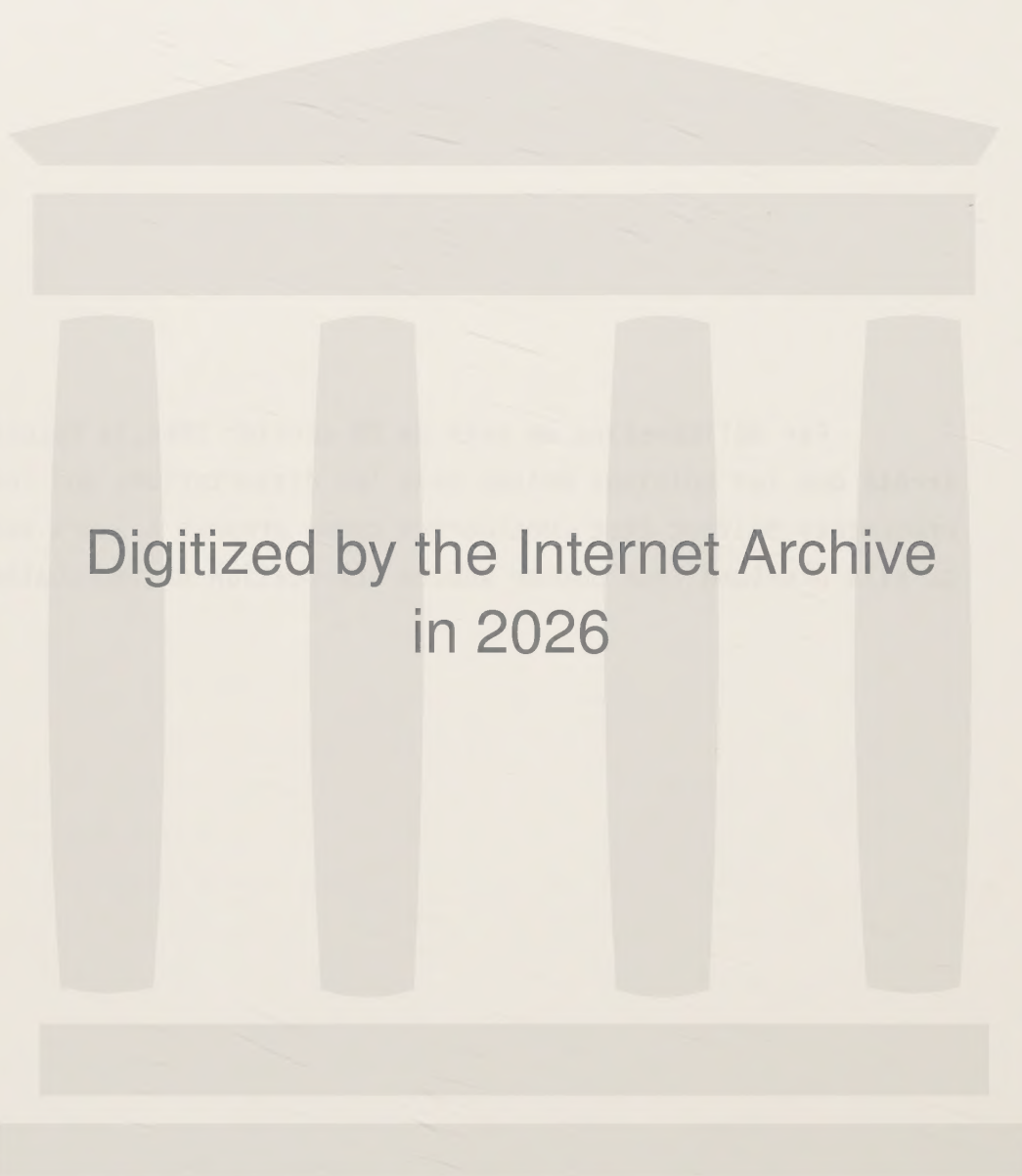
AGREGES

M.M. GODLEWSKI	Neurologie
TESTARD	Pédiatrie

MAITRES de CONFERENCES AGREGES

M.M.	ALLAIN	Pharmacologie
	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BREGEON	Rhumatologie
	CAYEUX	
	CARON	
Mme	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
M.M.	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
	COULLAUD	Physiologie
	DESNOS	O. R. L.
	EMILE	Neurologie
	FRESNEAU	Médecine Interne
	GIRAULT	Biochimie-Médicale
	GROSIEUX	Gynécologie-Obstétrique
	HUREZ	Hématologie-Immunologie
	HUYGHES-DESPOINTES	Biochimie Médicale
	LARGET-PIET	Pédiatrie-Génétique
	LARRA	Histologie
	Le LIRZIN	Gynécologie-Obstétrique
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Melles	PRELOT	Physiologie-Zoologie
	QUERO	Microbiologie
M.	RIBERI	Médecine Interne
Mme	SCHNITZLER	Dermatologie-Vénéréologie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545912_0001

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

A ma Famille

A mes amis.

à mon amie Françoise RENAUDET

à notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur ROUCHY

Président du Centre Universitaire d' ANGERS

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine

Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette Thèse.

Il nous a toujours réservé l'accueil
le plus chaleureux dans son Service où
nous avons eu l'honneur de travailler.

Qu'il veuille bien trouver ici l'as-
surance de notre respectueuse admi-
ration.

à Monsieur le Professeur PERREAU

Professeur de Clinique Médicale A

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d' Honneur

Il nous fait l'honneur d'être notre Juge.

Il fut notre Maître d'Externat.

Nous lui exprimons nos sincères remerciements pour l'enseignement qu' il nous a prodigué, et notre profond respect.

à Madame le Professeur M. CAVELLAT

Maître de Conférences Agrégé

d' Anesthésiologie-Réanimation

Anesthésiste des Hôpitaux

Elle nous a accueillie dans son Service,
a inspiré le sujet de cette Thèse
et nous a guidée dans son élaboration.

Nous lui devons notre formation d'anesthésiste.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

à Monsieur le Professeur DESNOS

Maître de Conférences Agrégé d'O.R.L.

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir
dans son équipe de travail et nous a tou-
jours témoigné la plus grande bienveillance.

Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.

à Monsieur le Professeur J. F. CAVELLAT

Maître de Conférences Agrégé

d'Anesthésiologie-Réanimation

Sa compétence et son dévouement à
l'égard des malades resteront un
exemple pour notre vie professionnelle.

Qu'il soit remercié pour l'enseignement
qu'il nous prodigue.

Nous tenons à remercier ceux qui nous ont aidée
à la réalisation de ce travail, en particulier :

Le Centre de Transfusion sanguine,

Le Laboratoire d'Hématologie

Nous remercions également les Services d'Obstétrique,
de Médecine et de Chirurgie du C.H.U. qui nous ont confié leurs
malades.

PLAN de la THESE

=====

INTRODUCTION	
HISTORIQUE	3
PHYSIOLOGIE de l'HEMOSTASE	8
Exploration de l'hémostase	20
Diagnostic biologique d'un syndrome hémorragique	26
SYNDROMES HEMORRAGIQUES en PERIODE OPERATOIRE	31
Troubles de l'hémostase chirurgicale	33
Troubles de la calcémie	35
Syndromes de défibrination aiguë	42
SYNDROMES HEMORRAGIQUES en PERIODE POST-OPERATOIRE.	53
(I) La THROMBOPENIE	55
(II) Déficits en facteurs de coagulation	58
le Fibrinogène	
le Temps de Quick - le taux de Prothrombine vraie	
le taux de Proaccélélerine	
le taux de Proconvertine et le facteur Stuart	
(III) Les anticoagulants circulants	62
(IV) Les Incompatibilités transfusionnelles	63
PRESENTATION des OBSERVATIONS	65
COMMENTAIRES	82
CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

... " La transfusion massive est une thérapeutique ayant pour but de rétablir la masse sanguine dans un organisme mis en danger par l'hémorragie rapide, brutale et importante. Pour que la transfusion soit massive, il faut qu'elle dépasse 2 500 ml par 24 heures ..."

Cette définition de la transfusion massive donnée par FORSTER en 1958, mérite d'être nuancée, car interviennent dans le caractère massif d'une transfusion, outre le volume du sang transfusé, sa vitesse d'injection, et le pourcentage de la masse sanguine remplacée. Pour la plupart des auteurs (BOYER - 17 - SOULIER - 96) une transfusion est dite massive, si elle apporte au receveur au moins l'équivalent de la moitié de sa masse sanguine, en moins de 24 heures.

Les risques potentiels de transfusions massives sont multiples et du point de vue physiopathologique, on peut distinguer :

- les risques liés à la masse du sang transfusé, c'est-à-dire
les risques mécaniques de surcharge circulatoire.
- les risques d'intoxication par l'ion citraté.
- les risques liés aux perturbations électrolytiques et acido-basiques.

- les risques immunologiques d'hémolyse et d'anurie.
- enfin, les risques hémorragiques dont la pathogénie est encore mal connue et que nous avons choisi d'étudier.

Les observations recueillies dans le Service de Réanimation Chirurgicale du C.H.U. d'ANGERS, ont concerné les transfusions d'un volume minimum de 3 200 ml à celui de 27 000 ml., en moins de 24 heures. Nous avons, par ailleurs, fait entrer dans notre statistique la transfusion de 850 ml de sang chez un nourrisson de 10 Kilos. Nous avons relevé de 1968 à 1971 inclus, 54 cas de transfusion massive.

HISTORIQUE

L'observation de diathèses hémorragiques au cours des transfusions massives a fait l'objet de nombreuses études.

.. Si quelques auteurs comme MAYER en 1953 et KERN en 1963 estiment que la transfusion massive n'est que rarement à l'origine de syndromes hémorragiques, nombreux sont ceux qui insistent sur la fréquence des troubles de l'hémostase au cours des transfusions massives et qui ont essayé d'en définir les causes.

.. En 1954, SCOTT et CROSBY notent chez les blessés de la guerre de Corée la survenue d'accidents hémorragiques quand le volume de sang transfusé était supérieur à 20 000 ml.

En 1955, HOWLAND note sur une série de 130 malades ayant reçu 4 000 ml de sang conservé, ou davantage, 36 cas de complications hémorragiques dont 5 cas mortels.

En 1958, FORSTER et Coll. tentent de préciser les conséquences biologiques des transfusions massives sur l'hémostase primaire et secondaire. Les auteurs notent une diminution constante du temps de coagulation et du temps de saignement, un allongement du temps de Quick, une chute du taux des plaquettes et du Calcium ionisé sans qu'il leur soit possible d'établir un rapport entre ces modifications et l'apparition de complications hémorragiques.

La même année, SOULTER rapporte 4 cas d'incoagulabilité sanguine ou de très forte hypocoagulabilité, où la chute du Calcium ionisé semblait être le support incontestable du syndrome hémorragique.

STEFANINI et DAMESHEK, au cours d'une étude portant sur 35 transfusions massives établissent une corrélation entre le volume du sang transfusé et la fréquence de survenue des complications hémorragiques. Ainsi, au-dessous de 4 000 ml, les auteurs n'observent aucun syndromes hémorragique, au-dessus de 20 000 ml, les diathèses hémorragiques surviennent avec une grande fréquence, sans qu'il soit donné plus de précisions sur le rapport liant la fréquence des accidents au volume de la transfusion.

ULIN et Coll. notent sur 38 malades recevant des transfusions massives, 16 cas de complications hémorragiques, sans pouvoir conclure à un mécanisme étiopathogénique univoque ; en particulier la thrombopénie était presque constamment observée même chez les malades qui ne présentaient pas de troubles apparents de l'hémostase.

En 1959, Robert BIRD étudie le rôle des transfusions massives sur l'apparition de complications hémorragiques ; il conclut que les tares préexistant chez le malade ou la nature même de l'intervention sont, bien plus que les transfusions massives elles-mêmes, les facteurs déterminants dans la pathogénie de ces complications ; les troubles de la coagulation les plus fréquemment rencontrés sont la chute des plaquettes, du fibrinogène, et de l'accélélerine.

Tous ces auteurs notent un abaissement constant des plaquettes au cours des transfusions massives ; GOLLUB et Coll. en 1959, SUNADA en 1963, recherchent de façon plus précise, le rôle de la thrombopénie dans la survenue des complications hémorragiques et son mécanisme d'apparition. Ils parviennent aux mêmes conclusions, à savoir que la thrombopénie, induite par l'introduction dans le courant circulatoire de sang conservé pauvre en plaquettes, ne peut à elle seule expliquer les diathèses hémorragiques observées.

VOGEL en 1967, note également un abaissement du taux des thrombocytes au cours des transfusions massives, et une diminution parallèle du taux de Prothrombine, de l'accélélerine et de la convertine.

.. A partir de 1961, on trouve dans la littérature de nombreuses études tendant à relier les troubles de l'équilibre acide-base, les états de chocs, et les diathèses hémorragiques. En fait ce sont là circonstances où sont pratiquées de préférence les transfusions massives.

CROWELL et HOUSTON, remarquent qu'au dessous d'un pH égal à 6,7, un état d'hypercoagulabilité s'installe avec formation de microthrombi disséminés dans la circulation. Ils estiment que l'acidose inactive l'héparine circulante.

HARDAWAY en 1963 décrit les syndromes de coagulation intravasculaire disséminée et y voit la principale cause de l'irréversibilité des chocs.

JENEVEIN et WEIN en 1966, observent après interventions à coeur ouvert, l'existence de microembolies artérielles et capillaires et pensent que ces microthrombi sont essentiellement d'origine plaquettaire ; les auteurs retrouvent les mêmes microembolies dans les artérioles et capillaires pulmonaires après transfusions massives. La pathogénie de ces microthromboses, dans ces deux circonstances, aurait pour support commun l'agrégation plaquettaire du sang conservé.

En 1968, SWANK note après choc hémorragique expérimental et transfusion massive chez les chiens, une augmentation de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes dans les capillaires pulmonaires responsables d'une élévation de l'espace mort alvéolaire. L'administration d'Héparine ou d'antisérotonine au cours du choc hémorragique supprime ce phénomène.

En 1969, BROERSMA et Coll. étudient de façon précise les modifications de la coagulation au cours du choc hémorragique et de l'acidose. Ils observent dans ces deux circonstances une première phase d'hypercoagulabilité, puis une deuxième phase d'hypocoagulabilité avec allongement du temps de coagulation, chute des plaquettes, de la Prothrombine, de facteur antihémophilique A, de l'antithrombine. L'examen histologique du foie, des poumons, des reins et de la rate, met en évi-

dence des signes de coagulation intra-vasculaire disséminée . Ils ne donnent par contre aucune preuve de l'activation du système fibrinolytique.

STRING et ROBINSON en 1971; insistent sur la fréquence des coagulopathies intra-vasculaires au cours des polytraumatismes et notent que les transfusions massives associées, par leur incidence propre sur les facteurs de la coagulation, rendent leur diagnostic très difficile.

Ainsi , l'apport de quantité massive de sang conservé peut induire des complications hémorragiques. Nous verrons quelle est la part respective de la transfusion massive elle-même et des circonstances physiopathologiques qui l'ont motivée dans les diathèses hémorragiques observées.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase biologique est un phénomène de défense qui in vivo s'oppose à toute hémorragie provoquée par la rupture ou l'altération de la paroi vasculaire. Elle est le résultat, de même que la fibrinolyse qui lui fait suite, d'un ensemble de phénomènes mécaniques, chimiques et physico-chimiques auxquels participent des facteurs tissulaires, vasculaires, cellulaires et humoraux qui se succèdent dans un ordre chronologique bien défini, mais qu'il est difficile d'étudier isolément parce qu'ils se trouvent généralement intriqués.

On peut grouper ces différents phénomènes en trois temps selon qu'ils apparaissent avant ou après la formation de fibrine :

- 1° - Temps pariétal ou hémostase primaire
- 2° - Temps plasmatique ou coagulation proprement dite
- 3° - Temps thrombodynamique.

.....
: I - HEMOSTASE PRIMAIRE : (5)
:
.

Interviennent au cours du temps pariétal, différents facteurs : vasculaires, plaquettaires, plasmatiques, dont le rôle est encore mal connu.

Après la section de vaisseaux microscopiques, on assiste à une vasoconstriction réflexe et secondaire qui porte le diamètre vasculaire à 30 % de sa valeur antérieure. Les plaquettes adhèrent dès la section du vaisseau aux fibres sous-endothéliales du tissu conjonctif. Cette adhésion ne paraît pas dépendre du calcium car elle résiste aux agents décalcifiants, elle est aussi indépendante de tout phénomène de coagulation et n'est pas modifiée par l'héparine.

L'adhésion des plaquettes au tissu conjonctif est suivie d'une agrégation des plaquettes entre elles. Cette agrégation est sous la dépendance de l'adénosine tri-phosphate libérée à partir des globules rouges et des cellules endothéliales lésées, mais aussi des plaquettes elles-mêmes. Cette libération se produit en présence de thrombine et de collagène. Différents facteurs sont nécessaires à la libération de l'adénosine tri-phosphate : le calcium ionisé, le magnésium, le fibrinogène plaquettaire, le fibrinogène plasmatique. Cette agrégation initiale conduit à la formation d'un thrombus blanc qui recouvre la brèche vasculaire, mais reste cependant perméable, elle est suivie d'une phase d'agrégation irréversible avec métamorphose visqueuse, phénomène très complexe associant des modifications morphologiques plaquettaires, la libération de sérotonine, d'adrénaline, d'histamine, du facteur 3 plaquettaire, de facteurs de lyse, des phénomènes biochimiques : stimulation du métabolisme glycolytique, dégradation et resynthèse de l'adénosine tri-phosphate.

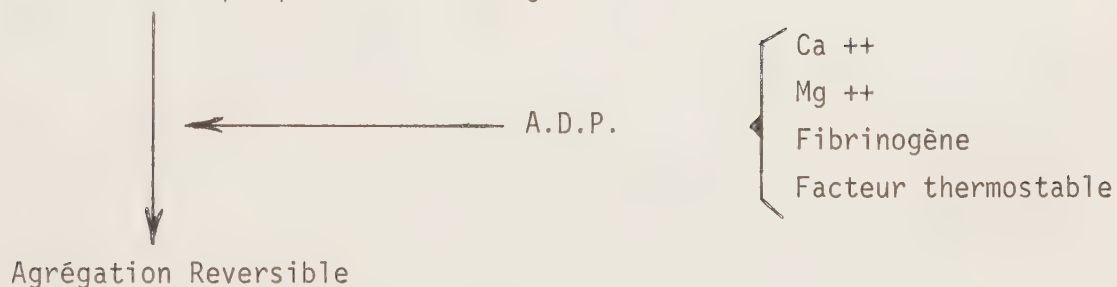
Différentes substances sont capables de déclencher la métamorphose visqueuse : la thrombine, agent actif in vivo et in vitro ; son mécanisme d'action est mal connu, on admet cependant l'existence de 2 substrats de la thrombine au niveau de la plaquette : le fibrinogène plaquettaire et le facteur stabilisateur de la fibrine (f XIII) ; le collagène est également capable d'induire la métamorphose visqueuse.

L'ensemble de ces phénomènes aboutit à la formation du clou hémostatique imperméable permettant l'arrêt du saignement. Le temps de saignement mesure globalement ces différentes séquences de l'hémostase primaire.

.....
: H E M O S T A S E P R I M A I R E :
.....

Vasoconstriction

Adhesion des plaquettes au Collagène



Thrombus Blanc



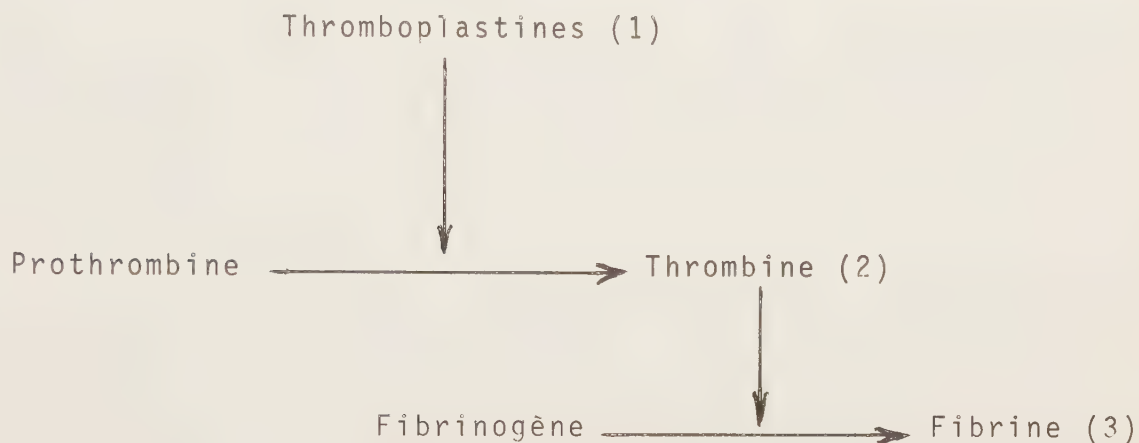
Métamorphose visqueuse

Agrégation irréversible



II - La COAGULATION

Elle aboutit à la formation de fibrine insoluble à partir de fibrinogène insoluble . Si on se reporte au schéma de MORAVITZ, on peut distinguer 3 étapes dans la formation du caillot, étapes qui sont en réalité intriquées.



1° - La thromboplastino-formation

Une longue chaîne de réactions enzymatiques conduisent à la formation d'une thromboplastine plasmatique active ou prothrombinase susceptible de transformer la prothrombine en thrombine.

Il existe deux systèmes permettant l'élaboration d'une thromboplastine active :

un système extrinsèque et intrinsèque.

Les deux systèmes étant d'ailleurs nécessaires à l'hémostase physiologique.

a/ - système extrinsèque ou exogène

La thromboplastine tissulaire (f III) en combinaison avec le facteur VII (convertine) est capable de transformer le

facteur X (Stuart) inactif en facteur X activé. Ainsi activée et en présence de calcium, elle se transforme en Prothrombinase tissulaire.

Le temps de Quick, temps de coagulation en présence de thromboplastine tissulaire étudie la thromboplastino-formation exogène lorsque le f. I et II sont normaux.

b/ - système intrinsèque ou endogène

Il ne fait appel qu'à des facteurs plasmatiques auxquels s'ajoute le facteur n° 3 plaquettaire. A la phase initiale, la surface vasculaire lésée entraîne l'activation du facteur Hageman ou f. XII. Celui-ci active ensuite le facteur XI ou antihémophilique C.

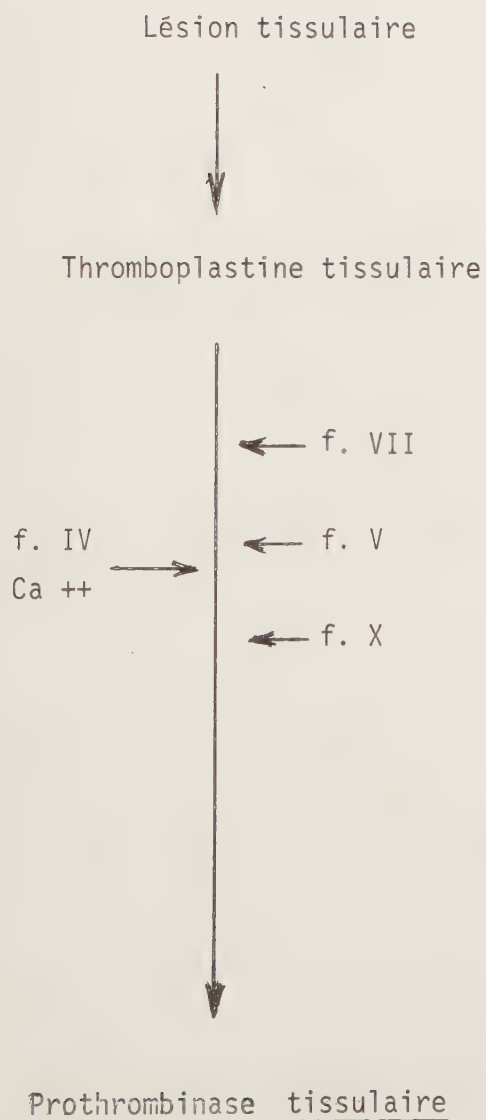
Le produit formé entraîne l'activation du facteur IX ou f. antihémophilique B. en présence de Ca ionisé. Cette réaction est inhibée par l'héparine et par le D F P. Le facteur IX activé réagit avec le facteur VIII (antihémophilique A) en présence de Ca ionisé et de phospholipide plaquettaire (facteur n° 3 plaquettaire) pour former un activateur labile. Cette réaction est accélérée par la thrombine. L'activateur (VIII a) agit sur le facteur X pour former le f. X activé. Celui-ci réagit avec le f. V et le f. plaquettaire n° 3 pour former la thromboplastine endogène active.

Cette phase est la plus longue et la plus complexe de la coagulation qui correspond in vitro à la majeure partie du temps de coagulation du sang total. Son exploration globale associe deux tests : la consommation de la thrombine ,

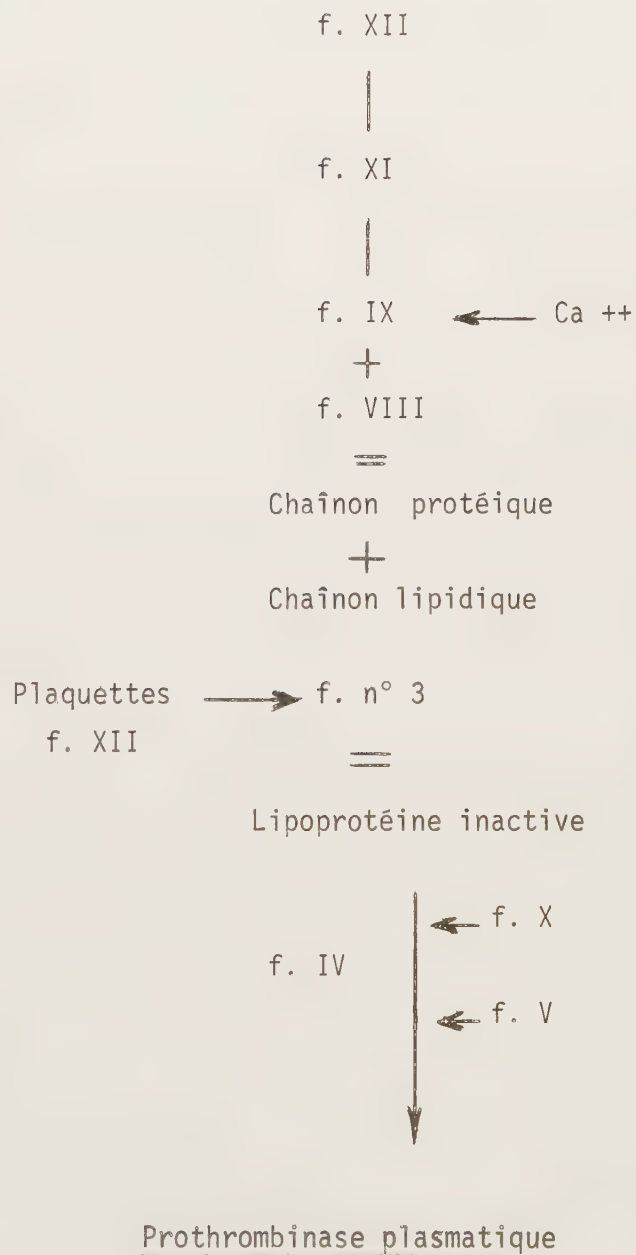
: le test de génération de thromboplastine.

On peut résumer par un tableau simple les deux systèmes permettant l'élaboration des thromboplastines.

Système extrinsèque

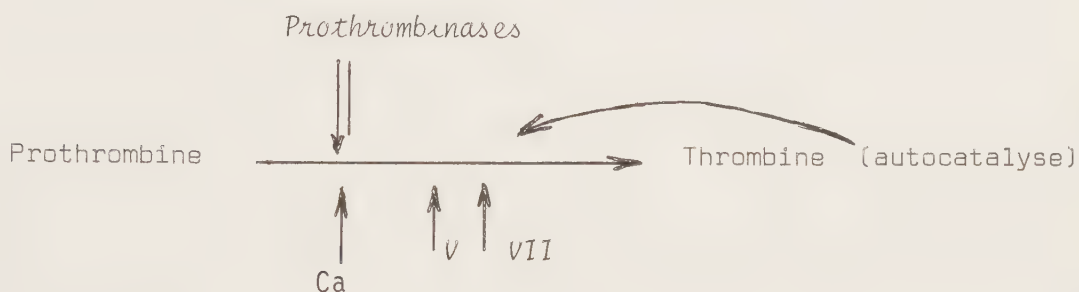


Système intrinsèque



2° - Thrombino-formation

En présence de calcium, les Prothrombinases hydrolysent la Prothrombine (f. II) en Thrombine. La Prothrombine est une protéine plasmatique synthétisée par le foie en présence de Vitamine K. Cette réaction est accélérée par les facteurs VII, V et par la thrombine néoformée.



La formation de thrombine a tendance à être excessive - elle est inhibée essentiellement par trois antithrombines physiologiques :

- l'antithrombine I - ou fibrinogène -.

le réseau fibrillaire qui se forme au cours de la transformation du fibrinogène en fibrine est capable d'absorber des quantités importantes de thrombine.

- sous le nom d'antithrombine II on désigne habituellement le cofacteur de l'héparine. L'héparine exerce une action antithrombinique puissante - nécessitant l'existence d'un facteur plasmatique. Le système héparine - cofacteur favorise par ailleurs l'absorption de la thrombine par la fibrine et a une forte activité inhibitrice sur les facteurs de la thromboplastino-formation et certaines fonctions vitales des plaquettes.

- l'antithrombine III ou progressive.

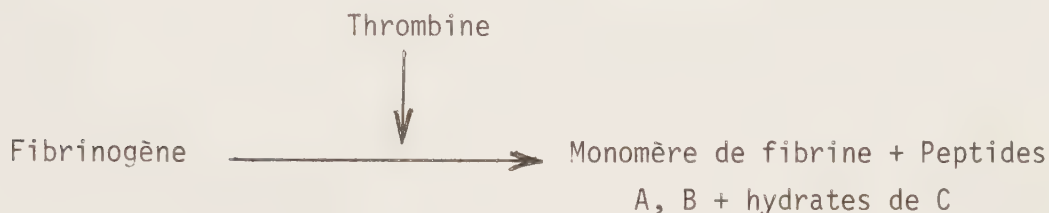
On admet actuellement que cette antithrombine serait assimilable au cofacteur de l'héparine. La quantité de thrombine inactivée augmente en même temps que la quantité de sérum augmente.

3° - La Fibrino-formation

La transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble se déroule en 3 temps :

a) *Protéolyse*

La molécule de fibrinogène est hydrolysée par la thrombine en trois molécules très inégales - un monomère de fibrine la plus grosse et deux peptides A et B. Cette protéolyse libère par ailleurs un résidu d'hydrate de Carbone.

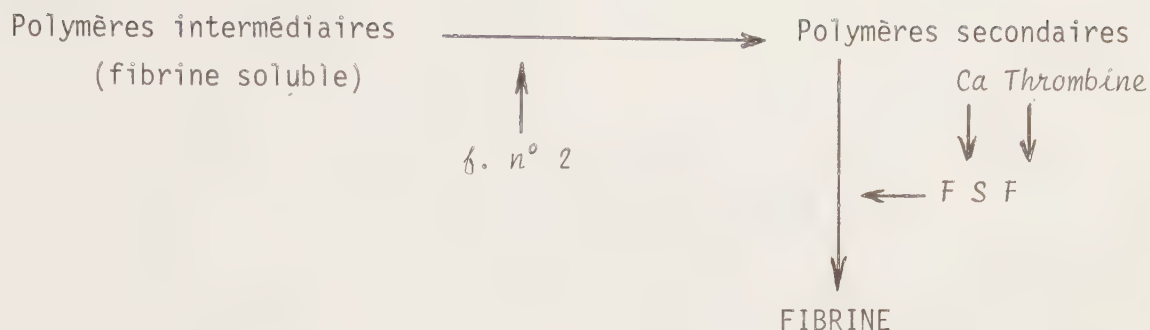


b) *Polymérisation*

La libération du fibrinopeptide A entraîne le départ de charges négatives et change la polarité terminale des molécules de fibrinogène. Il en résulte une tendance à la polymérisation longitudinale et à la polymérisation transversale au pH physiologique, pour former des polymères intermédiaires. Cette agrégation est réversible : tous les corps capables de rompre les ponts hydrogènes, pouvant dissoudre le caillot.

c) *Coagulation proprement dite*

Le facteur XIII ou F S F transformé en enzyme, activé sous l'influence de la thrombine et en présence de calcium, rend irréversible la polymérisation des monomères de fibrine.



La facteur stabilisateur de la fibrine est indispensable à la formation d'un caillot stable permettant une hémostase normale. L'importance de ce facteur est démontrée par la gravité et la précocité des syndromes hémorragiques dans les déficits congénitaux en F S F. Le temps de Thrombine étudie les deux premiers temps de la fibrinoformation.

III - TEMPS THROMBODYNAMIQUE

Le caillot physiologique n'est pas seulement fait de protéines coagulées, il renferme des hématies, des leucocytes, des plaquettes qui conditionnent avec la qualité de la fibrine son évolution morphodynamique. La structure du caillot influence davantage son efficacité que sa vitesse de formation. La thromboélastographie, en rendant possible l'exploration continue des propriétés mécaniques du caillot, a permis de reconnaître trois aspects qui représentent dans le temps l'évolution de ses structures. Les deux premiers : **synérèse** et **rétraction** correspondent à l'édification du coagulum et le troisième à son élimination lorsqu'il a cessé d'être utile.

- 1) La synérèse et la rétraction ne sont possibles qu'en présence de plaquettes vivantes, morphologiquement intactes. L'intensité de la rétraction dépend des volumes globulaire et plasmatique, de la fibrinémie, de la température, de la nature des parois au contact desquelles se forme le caillot ?

2) La fibrinolyse est un processus physiologique qui élimine le
----- caillot en le lysant au bout de 60 à 72 heures.
Elle est due à l'apparition dans le sang circulant d'un enzyme
protéolytique : la Plasmine, formé à partir d'un précurseur inac-
tif : le Plasminogène. La transformation du Plasminogène en Plas-
mine est sous la dépendance d'un système d'activateurs - inhibiteurs.

a/ système activateur
.....

- .. activateurs tissulaires : ils agissent directement sur le plasminogène. On les trouve dans la plupart des tissus - à l'exception du foie qui effectue la synthèse du précurseur de la plasmine. Certains tissus en sont particulièrement riches : les poumons, l'utérus, le placenta, les ovaires, la thyroïde, les parois musculaires. On leur donne le nom de fibrinokinases. On les trouve dans les larmes, le lait et surtout l'urine (Urokinases).
- .. activateur plasmatique - à l'état normal, inexistant dans le plasma ; en revanche son précurseur, un proactivateur, s'y trouve en quantité importante. Son activation est réalisée par les lysokinases : produits cellulaires solubles libérés par des organes (utérus - poumons) ou des tissus en souffrance (traumatisme chirurgical, ischémie). Agissant à la manière des lysokinases, on trouve des activateurs accidentels d'origine bactérienne, comme le Streptokinase.

Le facteur Hageman activé par le contact accélère les processus lysiques aussi bien que la coagulation.

b/ système inhibiteur
.....

Les antiactivateurs s'opposent à l'activation du plasminogène en plasmine. C'est le mode d'action d'un inhibiteur synthétique : l'acide epsilon amino caproïque. Son pouvoir inhibiteur est plutôt préventif que curatif.

Les antiplasmines - de 3 types :

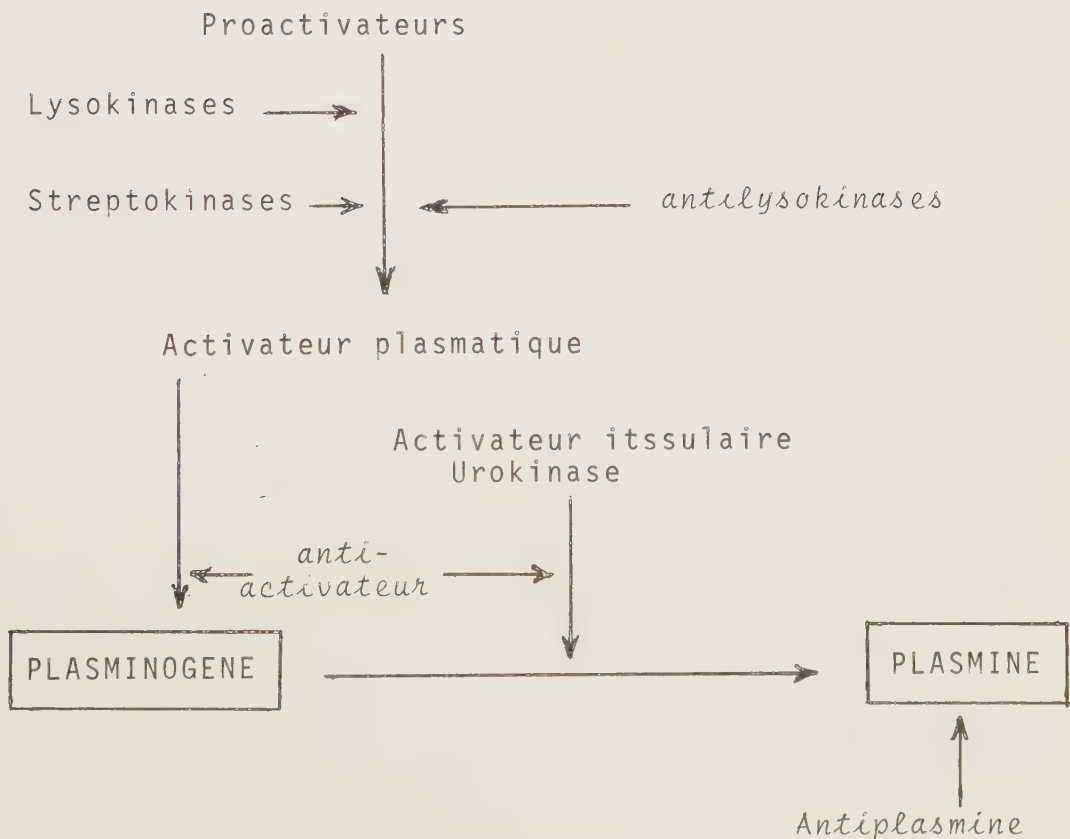
- tissulaire
- plasmatique
- plaquettaire

Les antiplasmines largement utilisés en thérapeutique sont :

- . l'inhibiteur de Kunitz extrait du pancréas
- . l'inhibiteur de Frey extrait des parotides.

A l'état normal une nette prédominance du système inhibiteur s'oppose à la formation de plasmine ; mais une incidence pathologique est susceptible d'inverser la tendance et d'induire une activité fibrinolytique soit en augmentant les activateurs, soit en réduisant le potentiel inhibiteur.

SCHEMA du SYSTEME FIBRINOLYTIQUE



L'hémostase, c'est-à-dire l'arrêt spontané et physiologique d'une hémorragie est le résultat d'un déséquilibre de la fonction coagulo-lysique dans le sens d'une hypercoagulabilité - déséquilibre harmonieux localisé, transitoire et réversible.

Lorsque dans des conditions pathologiques, l'un des systèmes l'emporte sur l'autre, l'équilibre tend parfois à être rétabli par l'activité antagoniste du système perturbé et dans un second temps par une activité réactionnelle de l'autre fonction.

C'est ainsi qu'un même effet pathologique qu'il soit par excès (thrombose) ou par défaut (hémorragie) peut être provoqué par des facteurs très différents appartenant même à des fonctions opposées.

Méthodes d'exploration de l'Hémostase Primaire
la Coagulation
la Fibrinolyse.

I - HEMOSTASE PRIMAIRE

=====

1) Temps de saignement

méthode de Duke N. = 2 à 4'

2) Résistance capillaire

méthode de la ventouse si résistance inférieure
à 12 cm de mercure =
anomalie

3) Numération des Plaquettes N comprise entre 200 000
et 300 000

Si anomalie de l'hémostase primaire :

→ étude des fonctions plaquettaires

adhésivité

agrégabilité

→ étude des fonctions plasmatiques jouant un rôle dans

l'hémostase primaire :

fibrinogène

facteur Willebrand (on dose le facteur VIII
dont le f. Willebrand
serait le précurseur.

II - COAGULATION

=====

1) Temps globaux

- . Temps de coagulation N 10 à 12 minutes
- . Temps de Howell..... normalement compris entre
1'30 et 2'30
- se pratique sur plasma oxalaté
recalcifié
riche en plaquettes
- . Tests de tolérance à l'héparine: mêmes résultats que Temps de
Howell
- . Thromboélastogramme

2) Voie endogène

- . Consommation de la Prothrombine
sérum + excès de Thromboplastine tissulaire
puis addition de fibrinogène
N. = 60"
ou :
Si abaissé : déficit de l'une des f. de la voie
endogène

- . Temps de céphaline Kaolin

Temps de recalcification { addition de céphaline équivalent du f n° 3 plaquettaire
du plasma + { addition de Kaolin pour activer les f. contacts

N compris entre 50 " et 70 "

3) Voie exogène

.. Temps de Quíck = mesure du temps de recalcification oxalaté ou citraté en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire et de calcium

le temps est compris entre 12 et 14 secondes.

S'il est allongé de façon significative, dosage des facteurs du complexe prothrombinique.

. Coagulogramme

f V - Temps de Quick
+ f. VII, X, II en excès

f. II - Temps de Quick
+ f. V, VII + X en excès

f V + X - Temps de Quick
+ f. II, V en excès

PHASE FINALE de la COAGULATION.

peut être perturbée par un déficit en fibrinogène
par une fibrinolyse pathologique
par un anticoagulant circulant
par un déficit en facteur XIII

- . Test global : Temps de thrombine
plasma + excès de thrombine
normalement coagulation en 15 à 20 "
- . dosage du fibrinogène
compris entre 2 et 4 g.
- . anomalie du f XIII
dissolution du caillot dans l'urée 5 M
ou l'acide monochloracétique
- . recherche anticoagulant circulant :
 - recherche antithrombine
allongement du temps de thrombine du plasma témoin en
présence de concentrations croissantes du plasma suspect.
 - recherche anticoagulant de type antiprothrombinase.
temps de céphaline-kaolin sur mélange de plasma témoin et
plasma à tester.

III - FIBRINOLYSE

=====

1° - Exploration globale

→ lyse sur sang total : méthode peu sensible
normalement lyse en un temps supérieur à 72 heures

L'activité lytique disparaît si on ajoute 0,1 M
d'Acide epsilon aminocaproïque ou 2 000 unités/ml d'inhibiteur de
Kunitz.

→ thromboélastogramme

Fibrinolyse aiguë : 2 cas ligne continue traduisant l'incoagulabilité
image en fuseau caractéristique

Fibrinolyse subaiguë : rapprochement des 2 branches.

→ lyse des englobulines plasmatiques (Von Kaulla)

La précipitation des englobulines par dilution et acidification du
plasma entraîne l'élimination des inhibiteurs de la lyse et de ce
fait l'extériorisation de la fibrinolyse.

Ce test sera faussé si le malade a été traité par
les antifibrinolytiques.

fibrinolyse aiguë	temps de lyse compris entre 0 et 10'
fibrinolyse franche	d° 10 à 30'
fibrinolyse subaiguë	d° 30 à 60'
fibrinolyse fruste	d° 60 à 120'

2° - Exploration analytique

→ méthode des plaques de fibrine

Lorsqu'on dépose à la surface d'un gel de fibrine un

volume connu d'une solution d'euglobulines, ou de plasma pathologique, l'apparition d'une zone de lyse arrondie permet une mesure semi-quantitative de l'activité fibrinolytique.

plaques non chauffées	Plasma	0 à 5 mm ²
	Euglobulines	10 à 30 mm ²
plaques chauffées	Plasma	0 à 5 mm ²
	Euglobulines	10 à 25 mm ²

→ dosage du plasminogène : méthode caséinolytique
résultat exprimé en unités caseine/ml de plasma
normalement : taux = 2 à 3 unités/ml.

→ dosage du plasminogène : méthode fibrinolytique
résultats normaux variant de 70 à 130 %

→ produits de dégradation du fibrinogène
. méthode immunologique
. test à l'alcool (SAMAMA)

Ce test , aisément et rapidement praticable dans des conditions d'urgence, est basé sur le fait que l'éthanol dans des conditions de température et de pH déterminées, a la propriété de produire un gel en présence de monomères solubles de fibrine dans le plasma.

en présence d'un gel, la réaction est positive,
il s'agit d'une C I V D

en l'absence d'un gel, la réaction est négative, il peut alors s'agir d'une fibrinolyse primaire.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
d'un SYNDROME HEMORRAGIQUE

Purpura
Temps de saignement allongé
Coagulation peu ou pas perturbée

Anomalie de l'hémostase Primaire

Numération des Plaquettes

augmentées

T S allongé
Plaquettes N.

thrombocytoses

T S normal
Plaquettes normales

Anomalie vasculaire

rechercher une anomalie
plasmatique
étudier les fonctions
plaquettaires

T S allongé
Plaquettes abaissées (faire N F S
myélogramme)

Thrombopénie
centrale

Thrombopénie périphérique

Origine virale
allergique
autoimmune

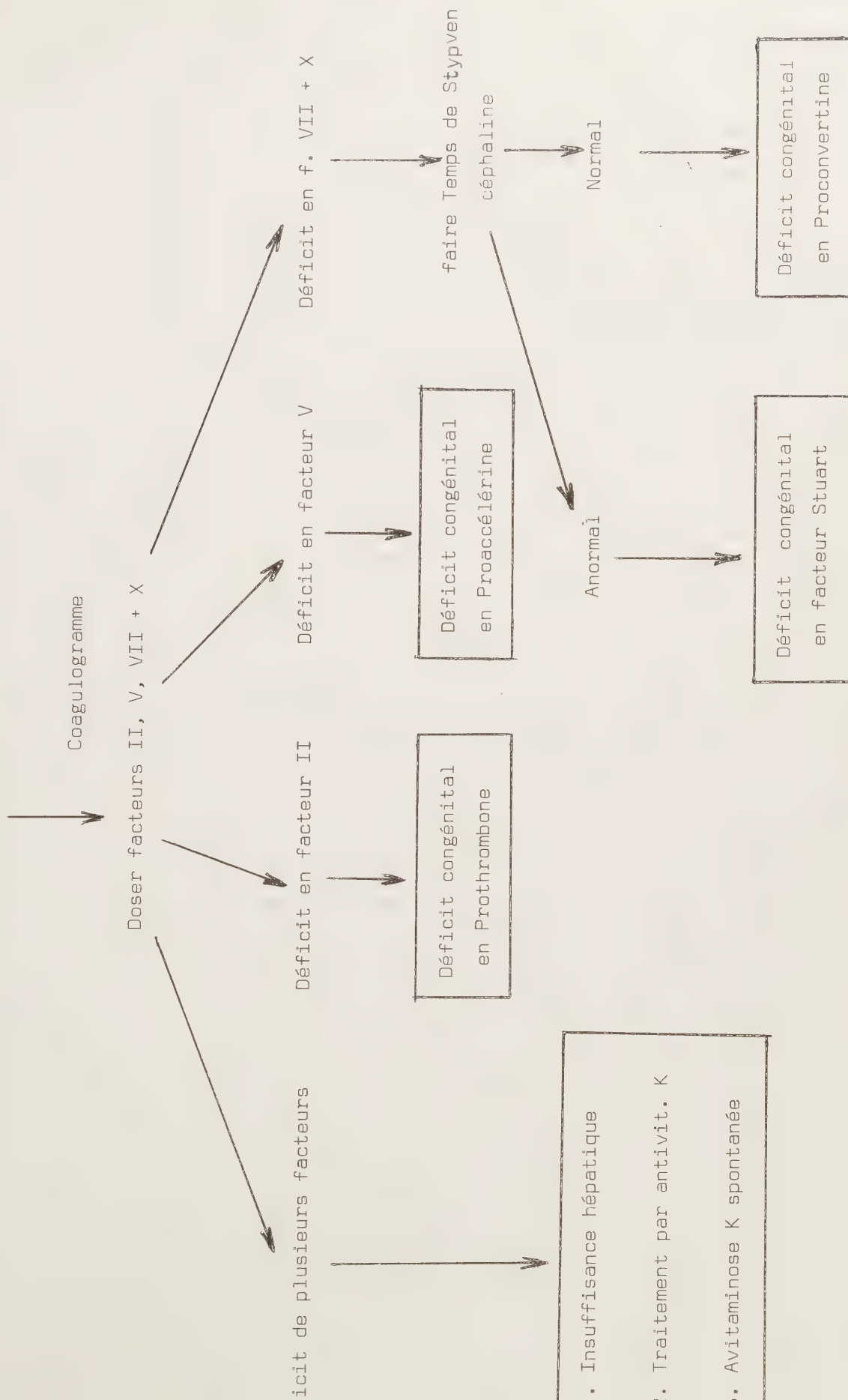
Hypersplénisme

Idiopathique

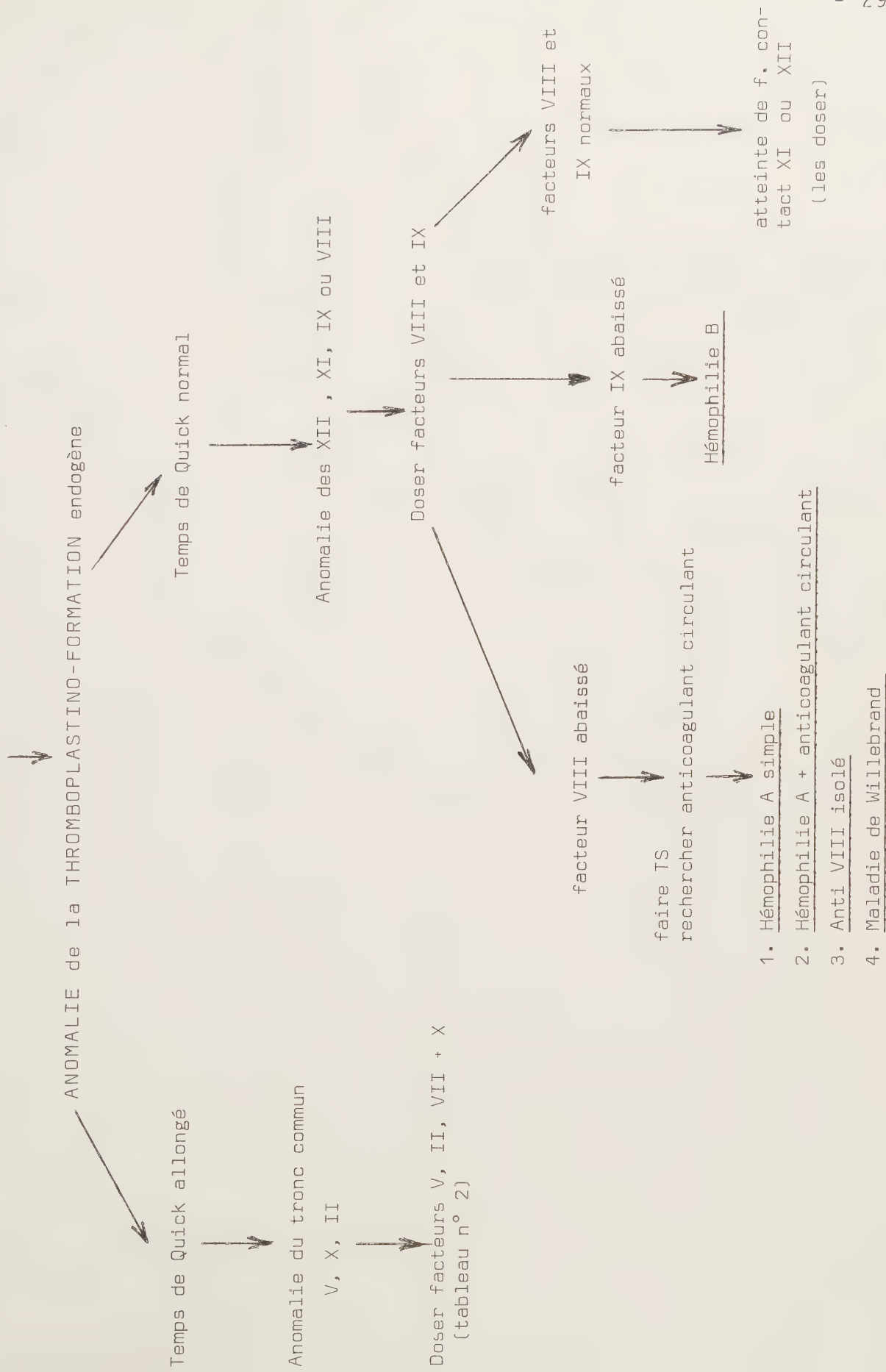
Syndrome de consommation

TEMPS de QUICK bas isolé

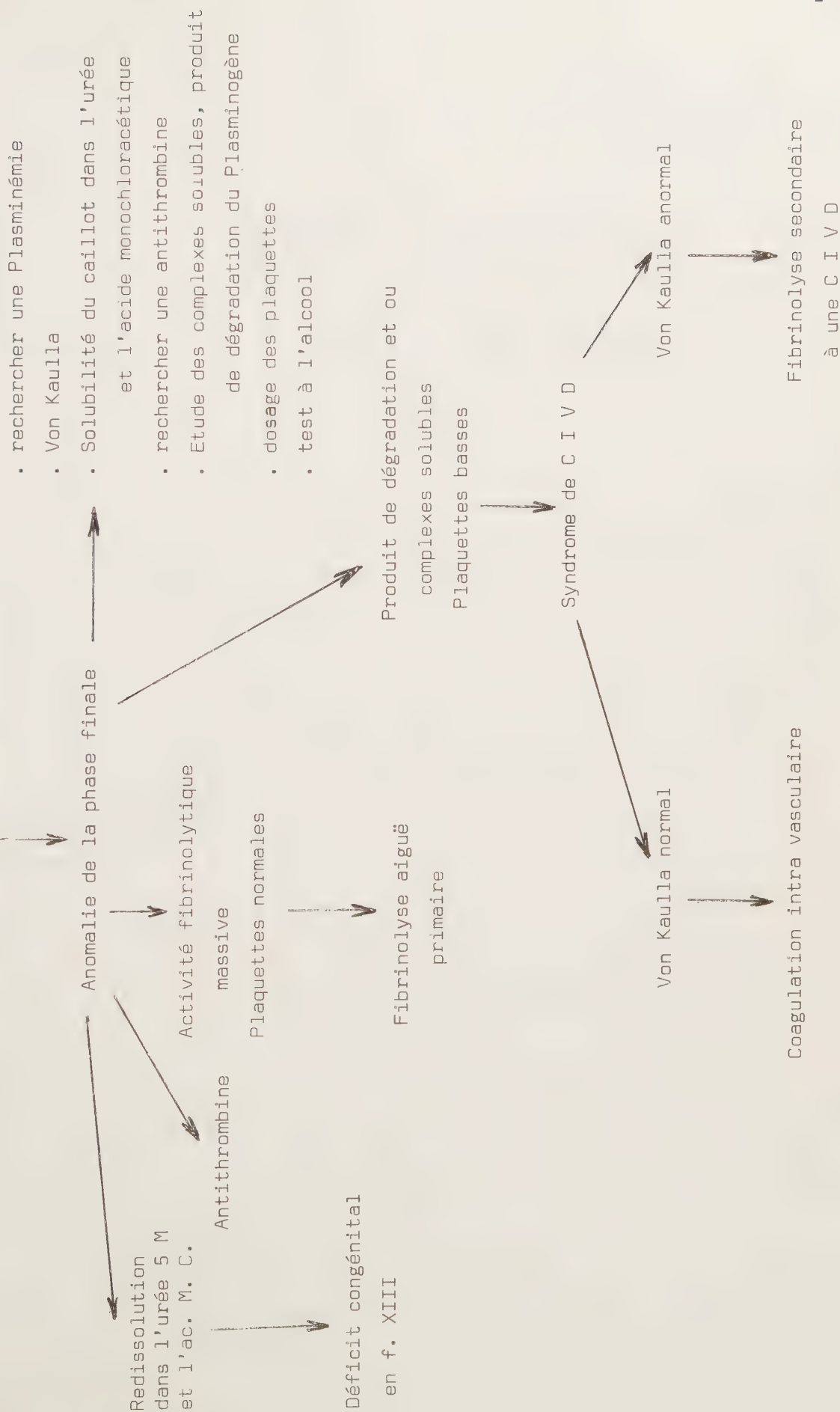
Anomalie de la Thromboplastino - formation exogène



TEMPS de CEPHALINE KAOLIN allongé
Temps de THROMBINE normal



Coagulation globale perturbée
Temps de thrombine anormal
Baisse du fibrinogène ou
redissolution du caillot



SYNDROMES HEMORRAGIQUES

EN PERIODE OPERATOIRE

INTRODUCTION

=====

Les complications hémorragiques survenant en cours d'intervention réalisent dans certains cas des tableaux d'hémorragies gravissimes, mettant rapidement la vie du patient en danger et posant le plus souvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques difficiles.

Nous éliminerons d'emblée les classiques causes du saignement per-opératoire qui, si elles ne sont pas directement liées à la transfusion massive, doivent cependant être systématiquement recherchées :

- ... la transfusion incompatible dans le système A. B. O., mais également dans les autres groupes, d'où l'intérêt du phénotype si un apport massif de sang est prévu.
- ... la rétention de gaz carbonique et l'anoxie. Toutes les causes d'hypoventilation alvéolaire sont susceptibles d'entraîner une tendance au saignement.
- ... l'hypertension veineuse :
 - d'origine anesthésique (anesthésie légère, toux, bucking)
 - d'origine chirurgicale (compression par champs, valves)
 - d'origine cardiaque (défaillance cardiaque, tamponade).

... les troubles de la coagulation préexistants chez le malade devraient théoriquement être diagnostiqués et traités avant toute intervention, mais rappelons que les transfusions massives se déroulent le plus souvent dans un climat d'urgence et il n'est pas rare que les patients soient choqués, ininterrogeables et n'aient pas de bilan de coagulation préopératoire.

Robert BIRD (12) rapporte à cet égard l'observation d'une femme de 50 ans, ayant subi une lobectomie pour tuberculose pulmonaire traitée par l'acide paraaminosalicylique. Elle développa en période opératoire, un syndrome hémorragique gravissime, syndrome qui a été rapporté à l'action du PAS sur la coagulation ; celui-ci est en effet susceptible d'entraîner un allongement du temps de Quick.

TROUBLES de l'HEMOSTASE CHIRURGICALE

=====

Les troubles de l'hémostase de nature chirurgicale retiendront toute notre attention, leur fréquence est grande mais ne doit aucunement faire négliger devant tout syndrome hémorragique en cours de transfusion massive, la pratique d'un bilan de coagulation aussi complet que possible.

Certains auteurs considèrent le défaut d'hémostase mécanique comme la cause majeure de la reprise ou de l'apparition d'hémorragies après transfusion massive (ANDRE et DREYFUS - 3).

Les difficultés d'hémostase de certaines régions opératoires peuvent intervenir dans la survenue des diathèses hémorragiques. ZUCKER et Coll. remarquent que les interventions portant sur la sphère hépatique sont particulièrement susceptibles d'entraîner des complications hémorragiques, sans anomalie de la coagulation évidente. GOLLUB et ULIN (104), Robert BIRD (12) y ajoutent la chirurgie thoracopulmonaire et gynécologique.

L'observation publiée par VOGEL en 1967 (104) illustre bien l'importance du facteur vasculaire dans la survenue des syndromes hémorragiques en période opératoire. Il s'agissait d'une fillette de 5 ans, pesant 17 Kilogs, présentant une tumeur de WILMS du rein droit et qui reçut 19 200 ml de sang conservé en 14 heures, c'est-à-dire l'équivalent de 14 fois sa masse sanguine. Cette tumeur englobait l'aorte, la veine cave inférieure, les vaisseaux iliaques et les artères rénales. Le saignement per-opératoire, mal contrôlable, était manifestement en

rapport avec des difficultés d'hémostase, puisque l'exérèse de la tumeur avait nécessité, après laparotomie et thoracotomie bilatérale, une néphrectomie droite, une résection de la veine cave inférieure et une gastrostomie.

Chantal BOYER, dans son travail portant sur 56 cas de transfusions massives, n'observe jamais de drames hémorragiques non liés à une cause chirurgicale.

Nous avons relevé 11 diathèses hémorragiques où le défaut d'hémostase chirurgicale nous a semblé être le facteur pathogénique principalement en cause. Une réintervention a été le plus souvent nécessaire et suffisante pour voir cesser le syndrome hémorragique. Pour illustrer l'importance de l'élément vasculaire dans la survenue de complications hémorragiques, nous citons trois de nos observations :

- Dans les deux premiers cas, il s'agissait d'interventions intéressant la sphère hépatique (plaie traumatique) ; le volume transfusé a atteint les chiffres les plus élevés au cours de notre statistique : 21 000 ml (catégorie I, n° 2) et 27 000 ml (catégorie I, n° 14) en moins de vingt-quatre heures.
- La troisième observation concernait un malade de 35 ans présentant une pancréatite aiguë nécrosante, avec insuffisance rénale aiguë (catégorie IV, n° 4). Elle illustre bien le fait que devant un saignement qui reste localisé, il faut penser au trouble de l'hémostase chirurgicale, même si le patient présente par ailleurs des troubles de la coagulation.

TROUBLES de la CALCEMIE

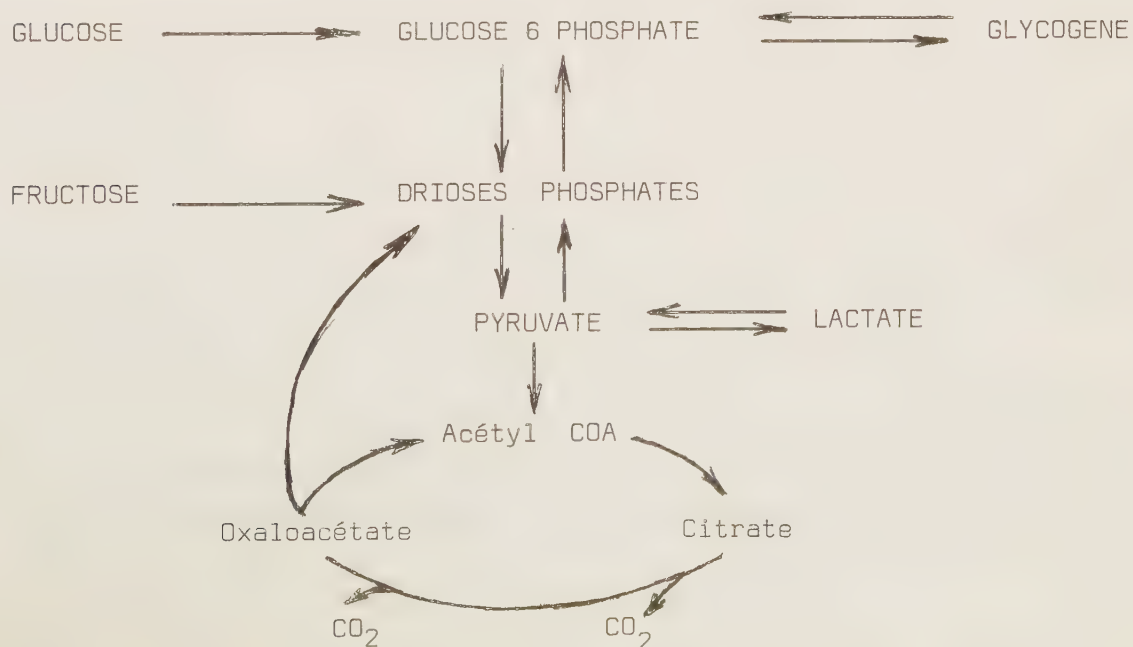
=====

On sait depuis longtemps qu'il suffit d'ajouter au sang un peu de citrate de soude pour le rendre incoagulable par privation calcique. Le sang conservé contient 4,98 g. d'acide citrique soit 1,80 g. de citrate de sodium par litre. Ce taux serait fatal si, une fois introduit dans l'organisme, l'oxydation du citrate ne se faisait pas conjointement.

I - RAPPEL du METABOLISME du CITRATE et du CALCIUM

Nous nous reporterons aux études de HOWLAND (54), de MOORE (73) et de LICHWITZ (65).

L'acide citrique existe à l'état normal dans le sang et son taux physiologique est de 10 à 20 mg par litre. il entre dans le cycle de KREBS :



Le métabolisme du citrate exogène peut suivre deux voies : la voie habituelle est celle de l'oxydation du citrate aboutissant à la formation du bicarbonate de sodium. L'autre voie, est l'échec de l'oxydation, entraînant l'accumulation du citrate dans le sang. Certains organes jouent un rôle privilégié dans le catabolisme du citrate :

- . le muscle
- . le foie ; il détruit l'acide citrique ou en retient une certaine quantité. La veine sus-hépatique contient moins d'acide citrique que la veine porte.

Ainsi s'explique les hypercitrémies signalées au cours des insuffisances hépatiques sévères (LICWITZ).

- . le squelette met en réserve une certaine quantité de citrate de calcium.
- . le rein intervient à deux titres : c'est l'organe le plus riche en citrogénase qui catalyse la formation et l'utilisation de l'acide citrique, et il est par ailleurs capable de concentrer et d'excréter l'acide citrique.

Le métabolisme du citrate est intimement lié à celui du calcium.

Sur les 100 mg de calcium présents par litre de plasma, 40 mg environ sont liés aux protéines, et 60 mg sont ultra-filtrables ; le calcium ionisé, biologiquement actif est d'environ 55 mg , le calcium salifié est de 5 mg : Ce calcium salifié est surtout lié au citrate qui le complexe ; le taux du calcium salifié est égal environ au 1/5ème du taux de la citrémie. On conçoit donc que l'hypercitrémie, en augmentant le calcium salifié, puisse entraîner une chute du calcium ionisé. Mais par ailleurs, dans certaines conditions telles l'acidose et l'hypothermie, le calcium lié aux protéines est capable de s'ioniser.

Il existe normalement un équilibre constant entre le calcium plasmatique et celui de l'os, celui-ci représente un réservoir extraordinaire pour la compensation rapide d'une baisse de la calcémie.

En dehors de son action sur l'hémostase primaire et secondaire, le calcium ionisé joue un rôle considérable dans le déroulement d'un certain nombre de phénomènes physiologiques :

- . l'activité myocardique ; il est inotrope positif, chronotrope négatif comme la digitale ; son antagonisme au niveau du myocarde avec l'ion potassium est bien connu.
- . l'excitabilité neuro-musculaire : il est nécessaire au déclenchement et au développement de la contraction musculaire.
- . l'activité sympathique : il est sympathicomimétique car il intervient dans la libération des catécholamines par la Médullo-surrénale.
- . la motricité intestinale : le calcium augmente cette motricité.

II - VARIATIONS de la CALCEMIE au COURS des TRANSFUSIONS MASSIVES - L'HYPICALCEMIE EST-ELLE RESPONSABLE de COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES ?

Certains auteurs estiment que le citrate introduit en très grande quantité dans l'organisme au cours des transfusions massives, peut avoir des répercussions sur la calcémie et entraîner des troubles de la coagulation.

BUNKER et Coll. en 1955 (21) constatent chez des opérés recevant l'équivalent de 30 mg/par minute de citrate, une diminution notable du calcium ionisé, responsable de dépression myocardique ; ces effets néfastes cardiovasculaires de l'hypocalcémie sont corrigés par l'injection d'un sel de calcium, chlorure ou gluconate.

De leur étude sur les transfusions de sang citraté, FIRT

et HEJHAL (40) concluent que le risque d'intoxication est faible et réversible grâce à l'injection intra-veineuse de Calcium ; ils insistent cependant sur le fait que le risque sera majoré en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de transfusion massive à débit très rapide.

Les nombreux travaux de HOWLAND concernant les transfusions massives méritent d'être rapportés ici. En 1957 (54), à propos de 77 cas de transfusions massives, il recherche les relations possibles entre les taux d'acide citrique, de la calcémie, et la survenue de syndromes hémorragiques en période opératoire. S'il note une élévation de la citrémie en fin de transfusion, il n'observe aucune répercussion de l'hypercitrémie sur le taux du calcium plasmatique, puisque, sans apport de sel calcique exogène, la calcémie est normale, voire élevée dans certains cas. Avec des chiffres de citrémie supérieurs à 447 mg par litre, ses malades n'ont pas présenté de syndrome hémorragique ; il en conclut qu'il n'y a aucune relation entre l'élévation de la citrémie et les troubles de l'hémostase observés au cours des transfusions massives.

SOULIER (96), un an plus tard, rapporte 4 cas d'incoagulabilité sanguine par chute du Calcium ionisé. Dans ces 4 cas, le sang incoagulable, coagulait in-vitro par simple addition de Calcium.

Interventions	Volume	Incoagu-	Anticoa-	Ca++	Lyse	Tests de coagulation
Circonstances	transfusé	bilité	gulant			
étiologiques			circulant			

LOBECTOMIE + décortication	4 800 ml	+	0	?	0	Peu modifiés
REIN ARTIFI- CIEL Héparine	3 200 ml	+	±	?	0	⚡ Temps Quick ⚡ Temps Thrombine
COARCTATION AORTE	4 800 ml	+	0	<20mg	0	Peu modifiés
PNEUMONECTOMIE	8 400 ml	+	0	0	0	Peu modifiés

Il étudie par ailleurs les modifications du Calcium ionisé au cours des transfusions massives. Les variations sont faibles quand les pertes sanguines sont exactement compensées, l'épuration du citrate se fait alors dans de bonnes conditions. Pour qu'il y ait " intoxication citratée ", c'est-à-dire, chute insuffisamment compensée du calcium, il faut que la rapidité ou l'importance des transfusions débordent les mécanismes compensateurs, ou que ceux-ci soient freinés en raison d'un état de choc.

Les travaux de GOLLUB et ULIN (110) montrent que si l'intoxication citratée, induite par les transfusions massives, est susceptible d'engendrer une chute du calcium ionisé, les effets cardiovasculaires de l'hypocalcémie précèdent à chaque fois ses effets néfastes sur la némostase.

Pour éviter les risques d'intoxication citratée, la majorité des auteurs préconisent l'administration systématique de gluconate de Calcium au cours des transfusions massives, à la dose de 1 g. par litre de sang perfusé (BUNKER), ou en perfusion (SOULIER) à des doses supérieures si la transfusion est très importante (LARRIEU).

A l'opposé, HOWLAND et son école estiment que l'apport de Calcium est inutile, inefficace et même dangereux, ; il élèverait en effet la mortalité au cours des transfusions massives (55), et il n'est nécessaire que chez les nourrissons. Enfin, l'injection d'un sel de calcium associée à l'hypothermie myocardique, très fréquente pendant les transfusions massives si le sang n'est pas réchauffé, peut être à l'origine de troubles du rythme graves et d'arrêts circulatoires.

Nos observations personnelles ne nous ont jamais permis d'établir un rapport entre les troubles de la calcémie et les manifes-

tations hémorragiques en période opératoire.

Tous nos malades ont reçu du Calcium en cours de transfusion massive. Ces dernières années, nous l'avons administré à des posologies nettement inférieures à celles habituellement préconisées, puisqu'actuellement nous donnons environ 1 g de Gluconate de Calcium pour 2 000 ml de sang perfusé, sauf chez les jeunes enfants, et les insuffisants hépatiques où nous augmentons les doses.

Nous avons suivi de façon à peu près très régulière les variations de la Calcémie après transfusion massive :

a) Hypocalcémie

Nous avons relevé un seul taux de calcium inférieur à 80 mg après transfusion massive (catégorie II, Obs N° 4); cette malade avait reçu 5 400 ml de sang conservé et 3 g. de Gluconate de Calcium, et présentait en fin d'intervention un syndrome hémorragique diffus avec état de choc sévère. Les épreuves de coagulation montraient une hypocoagulabilité globale sans rapport avec l'hypocalcémie ; en particulier, in vitro, l'adjonction de gluconate de Calcium était sans effet (Test de Soulier). Nous avons cependant administré à cette malade du Chlorure de Calcium, en qualité de tonicardiaque, le syndrome hémorragique n'a pas régressé à la suite de cette thérapeutique.

Dans tous les autres cas, la calcémie a été supérieure ou égale à 80 mg par litre.

b) Hypercalcémie

Nous avons noté 8 fois des taux de calcémie supérieurs à 110 mg par litre (Catégorie I, Obs. n° 3 - n° 4 - n° 12 - n° 13 - n° 14 - n° 22) (Catégorie II : Obs. n° 7) (Catégorie V : Obs. n° 3).

Dans 2 cas, la calcémie a été supérieure à 150 mg par litre (Catégorie I, Obs. n° 12 - n° 14). Dans l'un des cas (Obs. n° 14), nous avons observé en période opératoire un épisode de bradyaryth-

mie avec extra-systoles ventriculaires, au cours d'un changement de position. L'hypercalcémie, bien que cause non exclusive, entraîne sans doute pour une part dans l'apparition de l'arythmie.

Ces malades avaient reçu 1 g de Gluconate de Calcium pour 1 000 ml de sang, dose probablement trop importante. Depuis que nous administrons 1 g. de Calcium pour 2 000 ml de sang conservé, nous n'avons jamais noté d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie majeure.

Aucune des complications hémorragiques que nous avons observées en période opératoire, ne nous a semblé pouvoir être imputable à la chute de la calcémie. Les hypercalcémies que nous avons relevées assez fréquemment, nous font penser que la calcithérapie systématique n'est peut-être pas toujours souhaitable.

Les ETATS de DEFIBRINATION AIGÜE

=====

La survenue en période opératoire d'un syndrome de défibrination aiguë au cours de transfusion massive constitue sans doute la complication hémorragiques la plus redoutable.

Le fibrinogène - on le sait - joue un rôle de premier plan dans la coagulation, puisqu'il représente le précurseur de la fibrine, sa diminution ou son absence étant à l'origine de manifestations hémorragiques gravissimes.

Les états de défibrination aiguë reconnaissent deux étiologies très différentes quant à leur mécanisme physiopathologique et à leur traitement.

(1) *La Fibrinolyse primaire*

(2) *La Coagulation intravasculaire disséminée.*

Ces deux états se manifestent par le même tableau clinique : hémorragie en nappe des zones cruentées, reprise du saignement aux points de piquûre et au niveau des zones où l'hémostase chirurgicale était parfaitement réalisée, apparition d'ecchymoses, d'hémorragies diffuses, nasales, buccales, bronchiques, digestives, d'hématuries. Dans la plupart des cas, ces deux syndromes réalisent des tableaux d'hémorragie cataclysmique, incoercible, en l'absence d'un traitement adéquat.

I - Les FIBRINOLYSES AIGÜES PRIMAIRES

L'apparition de syndromes fibrinolytiques au cours des transfusions massives, a été notée depuis longtemps par de nombreux auteurs, actuellement il semble bien cependant que l'existence des fibrinolyse aiguës primaires soit contestée par la plupart.

Le déclenchement de l'activité fibrinolytique peut être induit par divers mécanismes agissant isolément ou en association (RABY : 79).

- . libération dans le sang d'un enzyme protéolytique directement actif (trypsine, enzyme prostatique)
- . libération d'activateurs du plasminogène dont certains tissus sont particulièrement riches (poumon - placenta - utérus - voies urinaires). Les interventions portant sur ces organes riches en "Kinases" seront particulièrement exposées aux accidents fibrinolytiques.
- . diminution des inhibiteurs physiologiques par baisse des plaquettes, celles-ci participent en effet au transport et à l'activation de ces inhibiteurs ou par atteinte hépatique le foie détruirait l'activateur du plasminogène.

Quelle est la fréquence de ces accidents au cours des transfusions massives ?

FORSTER en 1958 (42) , dans son étude portant sur 24 cas de transfusion massive, note deux syndromes fibrinolytiques en cours d'intervention. Dans l'un des cas, la persistance de l'hémorragie, malgré l'apport du fibrinogène, entraîne la mort.

ULIN et GOLLUB (104), la même année, sur 38 transfusions massives, relèvent deux fois une activité fibrinolytique.

SUNADA et Coll. (101) en 1961, observent chez 8 malades présentant un syndrome hémorragique, quatre fibrinolyse. Ils estiment que celles-ci ne sont pas le fait du sang transfusé lui-même, mais plutôt celui du receveur (localisation opératoire, état de choc associé).

" Nous avons relevé quatre accidents fibrinolytiques en période opératoire , au cours de notre statistique "

(Catégorie I, Obs. n° 27 - n° 31)

(Catégorie II, Obs. n° 3 - n° 6)

Parmi ceux-ci, un seul de ces accidents nous a semblé être une fibrinolyse primaire (Catégorie II, Obs. n° 6).

Dans les trois autres cas, l'activité fibrinolytique qui s'est manifestée, était probablement secondaire à une coagulopathie de consommation.

Dans deux cas en effet, le traitement antifibrinolytique administré, faute de diagnostic précis, n'a pas permis de faire cesser le drame hémorragique (Catégorie I, Obs. n° 27 - n° 31). Dans le dernier cas, la chute précoce des plaquettes bien avant toute transfusion massive, est un élément très en faveur d'une coagulopathie intra-vasculaire avec fibrinolyse réactionnelle.

II - Les COAGULOPATHIES INTRA-VASCULAIRES DISSEMINÉES

La connaissance des coagulopathies de consommation est d'acquisition relativement récente.

- HARDAWAY, cependant en 1959, décrit déjà leur existence et estime qu'il faut y voir la cause de l'irréversibilité de certains chocs (50).
- JENEVEIN en 1964, observe des microembolies disséminées, d'origine essentiellement plaquettaire, dans la circulation pulmonaire, et dans celle de nombreux autres organes des sujets ayant reçu des transfusions massives (57).
- Ces constatations sont reprises par SWANK et Coll. en 1968, lesquels notent les mêmes anomalies au cours du choc hémorragique (102). Les agrégats plaquettaires et les dépôts fibrineux observés, disparaissent ou diminuent si on administre de l'héparine ou une antisérotonine.
- BROERSMA et Coll. (20) , en 1969, étudient les modifications de la coagulation au cours du choc hémorragique et de l'acidose ; ils concluent que ces deux circonstances pathologiques sont très favorables à l'apparition des coagulopathies intra-vasculaires disséminées, le système réticulo-endothélial jouerait un rôle protecteur.
- Les coagulopathies intra-vasculaires sont le résultat d'un déséquilibre de la fonction coagulo-lystique (RABY : 80) et aboutissent comme les fibrinolyse primaires à un état de défibrination. De nombreux facteurs peuvent induire un tel déséquilibre. L'intrication de plusieurs facteurs, par un effet de sommation, rend cette coagulopathie inéluctable :

.. l'altération traumatique des vaisseaux favorise l'acti-

vation du facteur contact et retient les plaquettes. D'autre part, les cellules endommagées lors des lésions vasculaires peuvent libérer une thromboplastine extrinsèque.

.. Les éléments figurés du sang, en fonction de leur nombre et de leurs propriétés jouent un rôle mécanique. Les hématies et les plaquettes altérées au cours du choc (effet SLUDGE) libèrent des substances à activité thromboplastique.

.. La stase capillaire favorise la margination des plaquettes et le déclenchement des microthromboses.

Elles évoluent en trois phases (BROERSMA : 1969 - RABY : 1970)

- ° hypercoagulabilité muette le plus souvent, ou très brève d'expression en clinique chirurgicale ,
- ° hypocoagulabilité correspondant à l'apparition de la diathèse hémorragique. A ce stade, le sang circulant s'appauvrit en fibrinogène, en prothrombine, en facteurs VIII, V, mais surtout en plaquettes. C'est la chute des thrombocytes qui est la plus précoce et la plus significative.
- ° fibrinolyse réactionnelle; induite par les nombreux dépôts fibreux formés au cours des deux premières phases. A ce stade, le sang devient incoagulable et les tests de lyse sont positifs.

Les transfusions massives, on le sait, sont pratiquées le plus souvent sur des malades en état de choc. L'association transfusion massive, acidose et hypoxémie tissulaire, rend l'interprétation des coagulopathies intravasculaires très délicate.

SAFUH, ATTAR et Coll. (4) étudient les modifications de la coagulation chez 234 malades présentant un état de choc.

Si les troubles de la coagulation observés se manifestent biologiquement par les mêmes anomalies que celles rencontrées au cours des coagulopathies intravasculaires, les auteurs ne retrouvent

pas de façon constante, à l'autopsie des malades, les dépôts fibrineux caractéristiques au niveau du foie, des poumons, et des reins. Par contre, ils observent régulièrement les lésions hépatiques décrites sous le nom de " FOIE DE CHOC ".

Ces lésions dominent au niveau de la microcirculation hépatique : dilatation des capillaires sinusoides, mais aussi lésions vacuolaires des hépatocytes, avec pycnose, nucléorhexis, nécrose des zones centrolobulaires (DIMITRIU : 37).

Les auteurs formulent deux hypothèses quant à l'interprétation des troubles de la coagulation observés au cours du choc :

- 1) - il s'agirait d'une coagulation intravasculaire disséminée, mais avec lyse constante de la fibrine, par le système fibrinolytique et réticulo-endothélial, ce qui expliquerait l'absence de dépôts fibrineux à l'autopsie des malades.
- 2) - les troubles de la fonction coagulo-lytique observés au cours du choc, seraient la conséquence des lésions parenchymateuses entraînées par l' hypoxie hépatique. Le Foie étant le lieu de production de la plupart des facteurs de la coagulation, le défaut de synthèse de ces facteurs serait à l'origine des troubles observés. L'altération hépatique est de règle au cours des chocs, et elle est proportionnelle à leur durée. L'activation du système fibrinolytique , la diminution des inhibiteurs de la fibrinolyse, l'augmentation des activateurs du plasminogène seraient secondaires à l'anoxie hépatique et à la décharge de catécholamines. La thrombopénie réversible observée au cours des chocs, induite par la séquestration et l'agrégation plaquettaire serait également en rapport avec l'altération de la fonction hépatique.

STRING, BLAISDELL et Coll. (100) ne mettent pas en doute la réalité du syndrome de Sanarelli-Schwartzman au cours de circonstances diverses : polytraumatismes, embolie graisseuse, etc ... : ils insistent cependant sur les difficultés d'établir le diagnostic de coagulation intra-vasculaire au cours des transfusions massives. En effet,

quand un sujet reçoit, un apport massif de sang, pauvre en facteurs de coagulation, il développe des troubles de l'hémostase : chute des plaquettes, allongement du Temps de Quick, diminution de l'accéléérine et du facteur antihémolytique, diminution du fibrinogène. L'abaissement de ces facteurs n'est pas nécessairement en rapport avec une coagulation intra-vasculaire. Ces critères diagnostiques, pour les auteurs, ne sont pas seulement biologiques - abaissement constant et parallèle des facteurs de la coagulation - , mais aussi cliniques, témoins de l'agréga-tion plaquettaire au niveau des différents organes, laquelle induit l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique.

En circulation extra-corporelle, il est admis par de nombreux auteurs que la Coagulopathie intra-vasculaire disséminée soit à l'origine des syndromes hémorragiques post-opératoires. Les travaux de BAILLE et Coll. (5) montrent que l'héparinothérapie - et ce qu'ils appellent " la coagulation assistée " permet de réduire considérablement les risques de complications hémorragiques.

" Dans le cadre de notre statistique personnelle, sur 54 cas de transfusion massive " nous avons relevé 13 syndromes hémorragiques où la coagulation intra-vasculaire était probablement en cause :

Catégorie I : Obs. n° 2 - 5 - 18 - 26 - 27 - 31

Catégorie II : Obs. n° 3 - 4 - 5 - 8 - 9

Catégorie III : Obs. n° 6

Catégorie IV : Obs. n° 3

Nous avons basé notre diagnostic sur :

- l'épreuve des 4 tubes montrant : soit une hypocoagulabilité globale
soit une agoagulabilité.
- la chute précoce et majeure des plaquettes sans correspondance avec

- le volume de sang transfusé ; les chiffres relevés ont été compris entre 12 000 et 67 000/mm³.
- la baisse du fibrinogène ou son absence. Dans 3 cas cependant, nous avons noté des taux de fibrinogène supérieurs à 2 g/litre avec un syndrome clinique et biologique très en faveur d'une C.I.V.D., mais les malades avaient reçu du fibrinogène en perfusion.
 - la baisse du facteur V qui a été régulièrement effondré
 - la baisse du facteur II, des facteurs VII + X
 - le test à l'alcool ; ce n'est que très récemment que nous obtenons ce test plus spécifique en urgence, il s'est révélé positif 2 fois (catégorie II, obs. n° 8, 9). Dans les autres cas, ce test n'ayant pas été pratiqué, nous n'avons pu établir le diagnostic de C I V D avec certitude.

Dans 5 cas, le syndrome hémorragique a pris rapidement une telle ampleur qu'il a été directement la cause de la mort du patient :

Catégorie I : Obs. n° 2 - 27 - 31

Catégorie II : Obs. n° 8 (seul cas traité par l'héparine)

Catégorie III : Obs. n° 6

Dans un cas, la malade est morte de complications cardiovasculaires après guérison du syndrome hémorragique (Cat. I : obs.18).

Dans 2 autres cas, le décès est survenu dans un tableau de coma (Catégorie I : Obs. n° 5, 26).

Enfin, dans les autres cas, bien que nos malades n'aient pas reçu d'héparine, l'amélioration des conditions hémodynamiques, le traitement substitutif, le traitement antifibrinolytique lorsque les tests de lyse étaient positifs, ont entraîné la guérison du syndrome hémorragique.

Tous ces malades étaient ou avaient été en état de choc sévère (hypovolémique ou toxo-infectieux), et l'apparition de la CIVD nous semble plus en rapport avec le choc lui-même qu'avec l'apport massif de sang conservé.

Les problèmes thérapeutiques des syndromes de défibrination aiguë découlent de la difficulté du diagnostic différentiel entre *fibrinolyse primaire* et *coagulopathie intra-vasculaire* au cours des transfusions massives. Or ce diagnostic doit être fait en urgence et en période opératoire le plus souvent.

Théoriquement, la Protéolyse primaire relève des inhibiteurs de la fibrinolyse :

antiactivateur du Plasminogène

acide epsilon aminocaproïque à la dose de 3 à 6 g toutes les heures par voie intra-veineuse.

des antifibrinolytiques : inhibiteur de Kunitz
6 à 10 millions répartis dans 250 ml de sérum glucosé à 5% administrés rapidement.

: inhibiteur de Frey :

100.000 à 300.000 unités administrées en perfusion

: ou A E A C à très forte

dose (20 à 30 g)

associé au traitement substitutif.

sang frais , fibrinogène, P P S B.

Les principes du traitement de la C I V D découlent de sa pathogénie telle qu'a pu la décrire RABY.

- au Stade I : le traitement logique repose sur l'héparinothérapie
- au Stade II : héparinothérapie + traitement substitutif
- au Stade III : Héparinothérapie

Traitement substitutif

Antifibrinolytiques

L'héparinisation à tous les stades reste encore très discutée par de nombreux auteurs. Si elle doit se pratiquer au début du processus, elle peut être inopportune, voire dangereuse si on y fait appel plus tard. La certitude du diagnostic de C I V D est donc une condition nécessaire à l'emploi de l'héparine. En ce qui concerne nos observations de C I V D au cours de transfusion massive, l'absence de diagnostic précis, l'existence d'une intervention chirurgicale, ont fait qu'il nous fut difficile

d'administrer de l'héparine comme il aurait été logique de le faire.

Par ailleurs, le recours aux antifibrinolytiques n'est logique qu'au 3ème Stade de la C I V D. SAMAMA insiste sur l'absolue nécessité d'être certain du diagnostic de fibrinolyse réactionnelle, pour employer les antifibrinolytiques (85). S'ils sont administrés de façon aveugle, ils peuvent favoriser le processus de C I V D et entraîner un syndrome hémorragique dramatique. Enfin, l'acide epsilon aminocaproïque a des effets propres néfastes sur le rein, décrits récemment par RADIGUET de la BASTAIE : obstruction des voies excrétrices ou coagulation intraglomérulaire (6)

Nous avons à déplorer que beaucoup de nos malades en aient reçu - soit de façon systématique préventive,

- soit pour traiter des accidents hémorragiques.

Dans un cas, l'administration d'acide epsilon aminocaproïque a bien pu être la cause de l'aggravation de l'hémorragie (Catégorie I, obs.n° 31).

Depuis la rédaction de ce chapitre, nous relevons une nouvelle observation où un diagnostic de C I V D biologique a été traité par des doses massives d'A E A C avec succès.

En conclusion, il nous apparaît que beaucoup d'obscurités planent encore sur les mécanismes physiopathologiques impliqués, ce qui explique les résultats thérapeutiques paradoxaux.

COAGULATIONS INTRAVASCULAIRES

FIBRINOLYSES PRIMAIRES

Plaquettes	1er Stade	2ème Stade	3ème Stade	NORMALES
Tc usuel Tc + cage Tc + thrombine Tc + Inh. Kunitz Epreuve 4 tubes			 - incoagulabilité ou lyse - idem - idem	- incoagulabilité ou lyse - idem - idem - caillot stable - pas de lyse
• F I	Diminué	Très diminué	Très diminué ou absent	- Très diminué ou absent
• Temps de Quick	Allongé	Très allongé	Très allongé	- Allongé
• F II	Peu diminué	Diminué	Très diminué	- Diminué
• F V		Très diminué	Très diminué	- Diminué
• F VIII	Augmenté	Très diminué	Très diminué	- Diminué
• F X		Très Diminué	Très Diminué	- Diminué
• F VII		Normal	Normal	- Normal
• Von Kaula	négatif	négatif	positif	- Positif
• Plasminogène		Diminué	Diminué	- Diminué
• Test à l'alcool		Positif	Positif	- Négatif

SYNDROMES HEMORRAGIQUES EN PERIODE POST ~ OPERATOIRE

Ils posent d'une façon générale les mêmes problèmes qu'en cours d'intervention et les causes de saignement que nous avons développées dans le premier chapitre, à savoir les troubles de l'hémostase chirurgicale, l'hypocoagulabilité par hypocalcémie, les syndromes de défibrination, peuvent être retrouvés en période post-opératoire.

Nous décrirons ici les autres troubles de l'hémostase, responsables ou non de saignement, et qui concernent :

- I - La chute des plaquettes
- II - l'étude des autres facteurs de coagulation
- III - la recherche d'un anticoagulant circulant
- IV - les incompatibilités transfusionnelles

Il est nécessaire de rappeler ici les modifications des facteurs de coagulation dans le sang conservé.

- (1) les Plaquettes : leur survie est pratiquement nulle dans le sang
----- prélevé sur ACD. D'après certains auteurs comme SOULIER, le sang conservé possède même après 15 jours, un nombre non négligeable de plaquettes, mais celles-ci sont altérées : leur adhésivité est modifiée, leur agrégabilité est augmentée ; enfin elles peuvent libérer un facteur thromboplastique (facteur plaquettaire n° 3).

(2) Le Fibrinogène reste stable.

(3) La Prothrombine, le facteur antihémodytique B, la Proconvertine, le

Facteur Stuart diminuent légèrement.

(4) L'Accélérine et le facteur antihémodytique A sont très diminués.

L' apport massif de sang conservé entraîne des déficits
en facteurs de coagulation, déficits qui sont fonction :

du volume transfusé
de la vitesse de perfusion
de l'âge du sang.

I

La THROMBOPENIE

... La chute du taux des plaquettes est un phénomène constant après transfusion massive de sang conservé. Certains auteurs comme KREVANS et JACKSON y voient la cause principale des syndromes hémorragiques [60]. Pour HOWLAND, la diminution des plaquettes est due en grande partie à l'effet de dilution. Pour d'autres auteurs, comme SUNADA [101], de nombreux autres facteurs interviennent dans la chute des plaquettes : destruction des thrombocytes du receveur par des anticorps antiplaquettaires présents dans le plasma du donneur, phénomène en fait assez rare ; troubles de la distribution des plaquettes avec diminution dans le sang périphérique et augmentation dans le poumon et dans la moelle osseuse. Il observe par ailleurs, des modifications qualitatives et morphologiques des thrombocytes : diminution du facteur plaquettaire n° 3, augmentation de leur fragilité, diminution de leur adhésivité et du taux de sérotonine. L'importance de la thrombopénie post-transfusionnelle est variable selon les auteurs. GOLLUB et ULIN [47], dans leur étude portant sur 41 cas, notent un abaissement moyen de 57 % ; le chiffre le plus bas qu'ils relèvent est de $55\,000/\text{mm}^3$ et correspond à un volume transfusé de 8 000 ml. Chez les 35 malades cités par MAZURE [69], les plaquettes sont restées normales, en tous cas jamais inférieures à $100\,000/\text{mm}^3$. Les quatorze malades de KREVANS et JACKSON transfusés avec un minimum de 5 000 ml en 48 heures, ont tous présenté une thrombopénie.

Pour la majorité des auteurs, la thrombopénie ne peut à elle seule expliquer le développement d'une diathèse hémorragique après transfusion massive. Des chiffres très bas peuvent être rele-

vés sans qu'aucune tendance hémorragique ne se manifeste. C'est ainsi que WINCHELL et Coil. notent dans leur étude portant sur 41 cas de transfusions massives, que chez les malades présentant un syndrome hémorragique, le taux des plaquettes n'était pas plus abaissé que chez les autres, ils concluent que la chute des plaquettes ne peut induire à elle seule une diathèse hémorragique ; elle peut cependant être un facteur aggravant.

*" Dans notre série nous avons étudié chez 48 malades
le taux des plaquettes après transfusion massive "*

Les chiffres que nous avons retrouvés ont été en général inférieurs à ceux qui sont rapportés dans la littérature. L'importance de la thrombopénie nous a semblé être en rapport avec le volume transfusé; exception faite des syndromes de défibrination avec consommation où la thrombopénie était sans correspondance (13 cas).

Volume Transfusé	Nombre de cas	TAUX des PLAQUETTES	
		LIMITE	
		INFERIEURE	SUPERIEURE
< 5000 ml	11	30 000/mm ³	à 240 000/mm ³
compris entre 5000 et 10 000 ml	19	15 000/mm ³	à 125 000/mm ³
compris entre 10 000 et 20 000 ml	3	12 000/mm ³	à 80 000/mm ³
> 20 000 ml	2	< 20 000/mm ³	< 20 000/mm ³

Nous notons d'après ce tableau, où nous avons divisé nos observations en 4 groupes selon l'importance du volume transfusé

que les limites inférieures et supérieures du taux des plaquettes baissent constamment à mesure que le volume transfusé augmente.

... Nous n'avons jamais observé de syndrome hémorragique dû à la seule thrombopénie. Le plus souvent, cette thrombopénie est restée muette cliniquement. En particulier dans nos deux observations où le volume transfusé a atteint les chiffres les plus élevés (21 000 ml - 27 000 ml) et où les plaquettes sont restées pendant plusieurs jours inférieures à $20\,000/\text{mm}^3$, nous n'avons noté aucune manifestation clinique de cette thrombopénie majeure.

... Nous avons suivi par ailleurs, l'évolution du taux des plaquettes après la transfusion massive. Le chiffre des plaquettes commence à se corriger au bout de 8 à 15 jours, parfois on assiste à une chute plus importante à distance de la transfusion

II

DEFICITS en FACTEURS de COAGULATION

Les déficits en facteurs de coagulation sont retrouvés de façon constante après transfusion massive (SUNADA : 101). Ces divers déficits s'expliquent par un ensemble de causes :

- ... la labilité de certains facteurs lors de la conservation (f.V - f.VIII)
- ... l'effet de dilution par la solution ACD, par l'apport concomitant de solutés autres que le sang (par exemple le DEXTRAN)
- ... le défaut de synthèse des facteurs par le foie :
 - anoxie hépatique liée au choc, à l'intervention.
 - insuffisance hépatique.
- ... le déséquilibre de la fonction coagulo-lytique induit le plus souvent par le choc, aboutissant à une C I V D avec protéolyse ou consommation des facteurs de coagulation.

Si certains mécanismes sont directement liés à la transfusion massive, les autres sont liés aux circonstances qui l'accompagnent, au choc en particulier.

" Nous étudierons successivement les facteurs de coagulation que nous avons dosés de façon régulière après transfusion massive :

- Le FIBRINOGENE
- la PROTHROMBINE VRAIE
- la PROACCELERINE
- la PROCONVERTINE et le facteur STUART

1° - Le FIBRINOGENE

Normalement compris entre 2 et 4 g. par litre de plasma le fibrinogène reste théoriquement stable dans le sang conservé. On peut cependant voir après transfusion massive le taux de fibrinogène s'abaisser sans qu'il y ait pour autant coagulation intravasculaire ou syndrome fibrinolytique (STRING, ROBINSON, 1971 : 100).

Chantal BOYER (17) ne note pas de taux inférieur à 1 g. par litre.

Nous avons relevé 5 fois un taux de fibrinogène inférieur à 1g./litre ou égal à zéro associé à un syndrome hémorragique diffus et un bilan biologique en faveur d'une C I V D. Dans les autres observations de C I V D, le fibrinogène est resté dans les limites de la normale, parfois même supérieur à 2 g./litre, mais les malades avaient le plus souvent reçu du fibrinogène en perfusion.

En ce qui concerne les transfusions massives sans C I V D, les taux de fibrinogène sont toujours restés supérieurs à 1 g/litre, rarement inférieurs à 2 g/litre ; cette légère diminution n'a alors entraîné aucun trouble clinique dans le sens du saignement.

La baisse du fibrinogène en deçà de 1g./litre reste donc un bon élément de diagnostic en faveur d'une C I V D au cours des transfusions massives. On sait par contre qu'un fibrinogène normal ou élevé ne doit pas faire récuser le diagnostic de C I V D (SAMAMA : 86).

Ainsi, JEANNIARD (58) , sur 19 observations de C I V D certaines, note 5 taux de fibrinogène supérieurs à 4g./litre, alors que le syndrome hémorragique était au plus fort et que le reste du bilan était par ailleurs typique. SAMAMA souligne que le fibrinogène revient très rapidement à la normale, beaucoup plus vite que les plaquettes et les autres facteurs.

2° - TEMPS de QUICK

TAUX de PROTHROMBINE VRAIE

SUNADA (101) après transfusion massive chez des chiens et des lapins note un allongement du temps de Quick sans conséquences cliniques, allongement dû selon lui à la labilité de la Proaccélérine dans le sang conservé.

WALT (107) observe, si on transfuse un volume de sang supérieur à 3 200 ml, un allongement du Temps de Quick presque constant. Cet allongement peut être le reflet de la chute de la Proaccélérine seule, ou de la baisse de la Proaccélérine et des autres facteurs (f. II, f. VII, F. X) lesquels sont théoriquement peu diminués dans le sang conservé. Il est donc nécessaire d'avoir un temps sélectif pour chaque facteur.

Le Temps de Quick a été pratiqué chez la plupart de nos malades après transfusion massive. (48 temps). Les résultats que nous avons obtenus montrent un allongement moyen de l'ordre de 40 à 50 % en dehors de tout syndrome hémorragique ou de tare hépatique antérieure.

La Prothrombine vraie a été évaluée dans 33 cas. Dans les cas de C I V D probable, elle était comprise entre 27 et 54 %, dans les autres cas entre 34 et 100 %.

3° - TAUX de PROACCELERINE

La labilité du facteur V dans le sang conservé indique qu'on doit retrouver un allongement du temps de

Proaccélérine de façon plus constante et plus importante que tous les autres facteurs.

Dans les observations de C I V D, nous notons des taux variant de 11 à 38 %, dans les autres cas compris entre 40 et 60 %. Ces taux se sont montrés par conséquent plus effondrés que ceux de la Prothrombine vraie.

4° - TAUX de PROCÓNVERTINE et du Facteur STUART

Ils ont été évalués également 33 fois et dans l'ensemble les chiffres ont été comparables à ceux de la Prothrombine vraie.

Ainsi, nous avons noté après transfusion massive, un abaissement presque constant des facteurs du complexe prothrombinique. La Proaccélérine a été régulièrement plus abaissée que les autres facteurs - effondrée dans les observations de C I V D . Dans les autres cas, les déficits en facteurs de coagulation n'ont entraîné aucun trouble clinique dans le sens du saignement.

III

ANTICOAGULANTS CIRCULANTS

Ceux-ci peuvent apparaître à la faveur de l'intervention ou de la transfusion : il en existe trois types :

anticoagulant à action antithromboplastique
à action antithrombinique
à action antifibrinique.

SUNADA (101) note que, si à la transfusion massive s'associe un traumatisme chirurgical majeur, on peut voir apparaître des complications hémorragiques dues à la présence d'une antithrombine.

Pour SHIBUSAWA et Coll. (93) , les syndromes hémorragiques après transfusion massive sont liés à la présence d'anticoagulants circulants (antithromboplastine ou antithrombine) développés à l'occasion de lésions hépatiques, du choc, de l'insuffisance pancréatique ou de l'injection de Dextran.

" Nous avons décelé une fois "

la présence d'un anticoagulant circulant de type antithrombine, chez un malade présentant une pancréatite aiguë nécrosante. une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale aiguë. Il développa en période post-opératoire un syndrome hémorragique qui resta localisé, en rapport non seulement avec la présence d'une antithrombine, mais aussi avec un trouble de l'hémostase chirurgicale qui nécessita une réintervention (Catégorie IV - n° 4).

IV

Les INCOMPATIBILITES TRANSFUSIONNELLES

Le risque d'incompatibilité transfusionnelle est accru lors des transfusions massives. Si malgré le climat d'urgence et les multiples occupations du personnel soignant, on pratique presque toujours l'épreuve de compatibilité dans le système A B O avant de transfuser, cette vérification ne met pas à l'abri des incompatibilités dans le groupe des autres anticorps naturels : immuns, anti D, anti Kell, anti-Duffy, irréguliers, anti-Lewis , anti P.

En période opératoire , le diagnostic d'incompatibilité transfusionnelle est souvent difficile à établir. En effet, l'état de choc associé au syndrome hémorragique d'apparition brutale, qui sont les deux premiers signes de l'incompatibilité transfusionnelle peuvent relever de bien d'autres causes :

coagulation intravasculaire disséminée d'une autre
origine
accident fibrinolytique
trouble de l'hémostase chirurgicale,
trouble ventilatoire.

En cours de transfusion massive, les choses se compliquent encore, étant donné le nombre des flacons utilisés, la vitesse de leur perfusion, parfois très importante, si bien qu'une erreur est toujours possible et qu'il est souvent difficile de la déceler rapidement. On sait que l'incompatibilité transfusionnelle se manifeste dès qu'une très petite quantité de sang a été perfusée, de l'ordre de 100 à 200 ml dans le système A B O. Il semble évident qu'en cours de transfusion à débit très rapide, une erreur transfusionnelle peut passer inaperçue surtout s'il

s'agit d'une incompatibilité dans les sous-groupes et qu'on n'a pas de groupage phénotypé, ce qui est souvent le cas.

En période post-opératoire, l'incompatibilité transfusionnelle s'accompagne d'un cortège de signes évocateurs. Outre le syndrome hémorragique et les signes de choc, on notera des douleurs lombaires, une oligo-anurie brutale, des signes d'hémolyse intravasculaire au niveau des téguments, association pâleur et ictère, l'existence d'un sang porto et laqué, d'urines porto, l'existence d'une hépato-splénomégalie.

Le syndrome hémorragique est en rapport avec un processus de coagulation intravasculaire disséminée induit par la libération de facteurs thromboplastiques lors de la lyse des globules rouges (HARDAWAY).

Nous n'avons jamais relevé de syndrome hémorragique en rapport avec une incompatibilité transfusionnelle, bien que nos malades n'aient pas eu de groupage phénotypé et malgré le nombre important de flacons de sang utilisés.

... Nous avons recherché de façon systématique la présence d'agglutinines irrégulières après transfusion massive ; les résultats que nous avons eu ont été négatifs, mais bien souvent nous n'avons pu répéter cette recherche, les malades ayant quitté le Service.

... Nous avons essayé dans la mesure du possible - si des apports de sang étaient nécessaires à distance de la transfusion massive - de ne perfuser que du sang cross-matché.

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Nous avons classé nos observations en 4 CATEGORIES :

Catégorie I = POLYTRAUMATISMES

(31 cas)

Catégorie II = OBSTETRIQUE

(9 cas)

Catégorie III = HEMORRAGIES DIGESTIVES

(7 cas)

Catégorie IV = PANCREATITES

(4 cas)

Catégorie V = TUMEURS

(3 cas)

Légende des abréviations employées :

P C : pancréatite chronique

P A H : pancréatite aiguë hémorragique

P A N : pancréatite aiguë nécrosante

I R A : insuffisance rénale aiguë

Ca : Calcémie en mg/l.

FI : Fibrinogène en g/l.

F II : Prothrombine vraie en %

F V : Proaccélérine en %

F VII + X : Proconvertine + f. Stuart en %

Thrombo = Thromboélastogramme

A. E. AC : acide epsilon aminocaproïque

lyse : test de Soulier

	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4
NOM AGE SEXE	BAU... 18 ans masc.	BOI... 49 ans masc.	CH... 39 ans masc.	CQ... 16 ans masc.
INTERVENTION pratiquée	FOIE (suture plaie)	FOIE (suture plaie) (cirrhose) syndrome hémor- ragique diffus)	SPLENECTOMIE + RESECTION GRELE	NEPHRECTOMIE
VOLUME sang transfusé	4 000 ml	12 000 ml	6 400 ml	5 500 ml
BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES				
Plaquettes/mm ³	85 000	35 000	125 000	90 000
Ca	85	90	112	116
F. I.	3,9	2,20	2,5	
T. Quick ou F. II vraie	60 %	35 %	60 %	
F. V.		26 %		
F. VII + x		42 %		
Lyse		Hypocoagulabilité	-	-
Von Kaulla				-
Thrombo	r = 21 k = 9			
Test à l'alcool				
Ph	7,36	7,20	7,28	7,41
TRAITEMENTS				
. Gluconate	3 g	16 g	7 g	5 g
. Fibrinogène PPSB Sang frais	500 ml	2 g 300 mg 500 ml		
. Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	1 M 10 g	50 000 U 25 g		7,5 g
. Héparine				
EVOLUTION	Guérison	Décès (hémor- ragie)	Guérison	Guérison

NOM	GE...	GE...	GE...	GE...
AGE	20 ans	17 ans	18 ans	15 ans
SEXE	Fémin.	Fémin.	Masc.	Masc.
INTERVENTION pratiquée	Bassin (Essai d'hé- mostase) (Coma - stade IV)	Splénectomie Néphrectomie G	Fémur D	FOIE (hépatectomie partielle G)
VOLUME sang transfusé	?	3 600 ml	4 000 ml	6 000 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES			
Plaquettes/mm ³	54 000	175 000	55 000	60 000
Ca	95	91	98	90
F. I.	1,6	4	2,20	6
T. Quick ou F. II vraie	35 %	63 %	60 %	65 %
F. V.	11 %			
F. VII + x	43 %			
Lyse	-			
Von Kaulla	-			
Thrombo				
Test à l'alcool				
pH	7,25	7,12	7,45	7,53
		TRAITEMENTS		
Gluconate	9 g	4 g	2 g	4 g
Fibrinogène PPSB Sang frais	4 g 150 mg 500 ml	150 mg		4 g 450 mg
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	6 M 15 g			50 000 U 10 g
Héparine				
EVOLUTION	Décès (Coma + hémorragie)	Guérison	Guérison	Guérison

	n° 9	n° 10	n° 11
NOM AGE SEXE	MOL... 30 ans masc.	PEL... 50 ans masc.	PER... 12 ans fémin.
INTERVENTION pratiquée	Suture mésentère Suture vésicale Enclouage fémur	Résection intestinale (plaie arme blanche) Reprise au 3e jour	POUMON (lobectomie inf. D) CRANE (Trépanation) (Coma stade IV)
VOLUME sang transfusé	8 000 ml	3 200 ml	6 000 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES		
Plaquettes/mm ³		245 000	90 000
Ca	94 mg	100 mg	100 mg
F. I.			
T. Quick ou F. II vraie	70 %	58 %	75 %
F. V.			
F. VII + x			
Lyse			
Von Kaulla			
Thrombo			
Test à l'alcool			
Ph	7,45	7,42	7,40
		TRAITEMENTS	
. Gluconate	4 g	3 g	5 g
. Fibrinogène PPSB Sang frais			
. Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	5 g		
. Héparine			
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Décès (coma + OAP)

	n° 12	n° 13	n° 14	n° 15
NOM AGE SEXE	POIR... 20 ans Fémin.	POIT... 35 ans Masc.	PRA... 25 ans Fémin.	ROU...
INTERVENTION pratiquée	FOIE (Hépatectomie D partielle) Reprise chirur- gicale	RATE (Splénectomie) PANCREAS (Contusion)	FOIE (Hépatectomie D) Reprise chirur- gicale	MAXILLAIRE (Ostéosynthèse) Trachéotomie Suture plaie oeil D Contention fractures
VOLUME sang transfusé	21 000 ml	10 000 ml	27 000 ml	7 600 ml
BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES				
Plaquettes/mm ³	< 20 000	40 000	< 20 000	17 000
Ca	160 mg	116	181	107 88
F. I.	2,4 g	3,4	2,30 g	2,26
T. Quick ou F. II vraie	45 %	100 %	63 %	58 % 50 %
F. V.	43 %	50 %	35 %	45 %
F. VII + x	45 %	60 %	49 %	66 %
Lyse	-	-	-	-
Von Kaula				
Thrombo				
Test à l'alcool				
Ph	7,24	7,38	7,22	7,37
TRAITEMENTS				
Gluconate	26 g	6 g	19 g	4 g
Fibrinogène PPSB Sang frais	600 mg 800 ml		2 g 450 mg 800 ml	150 mg 400 ml
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	20 000 U 2 M 10 g		15 g	
Héparine				
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Guérison	Guérison

	n° 16	n° 17	n° 18	n° 19
NOM AGE SEXE	TA... 53 ans Fémin.	GO... 18 ans Fémin.	MAL... 46 ans Fémin.	VER... 30 ans Masc.
INTERVENTION pratiquée	Membres Inférieurs (Parage plaies)	Foie (Hepatectomie partielle D)	LAPAROTOMIE négative OSTEOSYNTHESE (fémurs) TRACHEOTOMIE PARAGE PLAIES S. hémorragiques diffus	CRANE (suture scalp.) MEMBRES INFÉRIEURS Contention fr.
VOLUME sang transfusé	6 400 ml	5 200 ml	17 200 ml	4 000 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES			
Plaquettes/mm ³	38 000	44 000	12 000, 68 000	6 500 8 500
Ca	98	92	100 mg	82 mg
F. I.	3,36	3,60	2,60	2,86
T. Quick ou F. II vraie	43 %	66 %	50 %	50 %
F. V.		43 %	30 %	45 %
F. VII + x		50 %	50 %	50 %
Lyse		-	TC > 20'	
Von Kaulla		-		
Thrombo				
Test à l'alcool				
Ph	7,41	7,35	7,33	7,37
		TRAITEMENTS		
. Gluconate	4 g	3 g	3 g	1 g
. Fibrinogène PPSB Sang frais	800 ml	150 mg 400 ml	300 mg 1200 ml	
. Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.			+	
			+	
			+	
. Héparine				
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Décès (OAP - Arrêt circula- toire)	Guérison

	n° 20	n° 21	n° 22
NOM AGE SEXE	CHA... 34 ans masc.	GAR... 20 ans masc.	JA... 44 ans fémin.
INTERVENTION pratiquée	FOIE (suture plaie) RATE (splénectomie) MESENTERE (suture)	MESENTERE (suture) MEMBRES INFERIEURS (Contention fr.)	FOIE (Hepatectomie D partielle) BASSIN (cystostomie fixateur externe) Suture vaginale.
VOLUME sang transfusé	8 400 ml	7 200 ml	16 000 ml
BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES			
Plaquettes/mm ³	65 000	60 000	65 000
Ca	94 mg	91 mg	116 mg
F. I.	2,60 g	2,70 g	3,10 g
F. Quick ou F. II vraie	56 %	67 %	65 %
F. V.		60 %	39 %
F. VII + x		88 %	39 %
lyse		-	Hypocoagulabilité
von Kaulla			
Thrombo			
Test à l'alcool			
pH	7,44	7,43	7,39
TRAITEMENTS			
Gluconate	3 g	4 g	4 g
Fibrinogène PPSB Sang frais		400 mg 400 ml	800 ml
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.			
Héparine			
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Guérison

NO. AGE SEXE	n° 23 19... 18 ans Fémur.	n° 24 19... 18 ans Fémur.	n° 25 19... 18 ans Fémur.
INTERVENTION pratiquée	SPLENECTOMIE Trachéotomie drainage pleural contention fractures (fémur, humérus, nez)	FOIE (hépatectomie partielle droite) Drainage pleural	THORAX (exploration) (Pneumomédiastin) MEMBRES INFÉRIEURS (réduction fractures)
VOLUME sang transfusé	3 600 ml	8 000 ml	7 200 ml
	BIOLOGIE DES PREMIÈRES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES		
Plaquettes/mm ³	80 000	58 000	60 000
Ca	85 mg	103 mg	84 mg
C. I.	3,5 g	2,7 g	3,20 g
Quick ou C. II vraie	75 %	56 %	55 %
C. V.	45 %	36 %	50 %
C. VII + x	55 %	36 %	54 %
analyse			
on Kaulla			
chromo			
est à l'alcool			
h	7,41	7,28	7,37
		TRAITEMENTS	
Gluconate	4 g	3 g	
Fibrinogène PPSB Sang frais		150 mg 400 ml	400 ml
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.			
Héparine			
OLUTION	Guérison	Guérison	Guérison

	n° 26	n° 27	n° 28
NOM AGE SEXE	EBE... 71 ans fémin.	CHE... 58 ans féminin	BE... 24 ans mascu.
INTERVENTION pratiquée	ABDOMEN + BASSIN (amputation recto- sigmoïdienne anus artificiel)	SPLENECTOMIE S hémorragique diffus TREPANATION (oedème cérébral)	FOIE (Suture plaie)
VOLUME sang transfusé	9 600 ml	12 600 ml	4 000 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES		
Plaquettes/mm ³	20 000	67 000	95 000
Ca	101	93	91
. I.	1,60	0	4 g
. Quick ou . II vraie	50 %	43 %	80 %
. V.	33 %	25 %	50 %
. VII + x	36 %	44 %	64 %
lyse	-	+	-
on Kaulla		+	
hrombo			
est à l'alcool			
h	7,40	7,44	
		TRAITEMENTS	
Gluconate	8 g	6 g	1 g
Fibrinogène PPSB Sang frais	150 mg 800 ml	10 g 800 ml	
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	5 M 10 g	5 M 25 g	
Héparine			
EVOLUTION	Décès (Coma)	Décès (hémorragie)	guérison

	n° 29	n° 30	n° 31
NOM AGE SEXE	AUV. 22 ans Masc.	PAL... 60 ans Masc.	CRU... 65 ans Fémin.
INTERVENTION pratiquée	FOIE (Suture plaie)	SPLENECTOMIE CERCLAGE ROTULE OSTEOSYNTHESE TIBIA	Reprise PSEUDARTHROSE FEMORALE (Syndrome hémorragique diffus)
VOLUME sang transfusé	5 200 ml	3 500 ml	5 600 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES		
Plaquettes/mm ³	90 000	95 000	
Ca	91	92	
F. I.	4		
F. Quick ou F. II vraie	100 %	70 %	16 %
F. V.	62 %		
F. VII + x	80 %		
lyse			++
von Kaulla			+
Thrombo			
Test à l'alcool			
h	7,35	7,45	
		TRAITEMENTS	
Gluconate	2 g	3 g	9 g
Fibrinogène PPSB Sang frais			6 g 300 mg 400 ml
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.			5 M 15 g
Héparine			
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Décès (hémorragie)

	n° 1	n° 2	n° 3
NOM AGE SEXE	CHA... 35 ans Fémin.	CHE... 32 ans Fémin.	GE... 37 ans Fémin.
INTERVENTION pratiquée	(Avortement) Curettage + RU (Rupture utérine) ↓ HYSTERECTOMIE	(placenta acreta) CESARIENNE (arrêt circulatoire) HYSTERECTOMIE (d'hémostase)	(Hématome rétro-placentaire) d'emblée syndrome hémorragique diffus. DA - RU
VOLUME sang transfusé	8 000 ml	9 000 ml	6 000 ml
BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES			
Plaquettes/mm ³	30 000		30 000, < 20 000
Ca	97	96	96
F. I.	3		0,90, 1 g
T. Quick ou F. II vraie	100 %		23 %, 26 %
F. V.	50 %		
F. VII + x	60 %		
Lyse	-		incoagulabilité
Von Kaulla			
Thrombo	r = 22 k = 11	r = 15 k = 7	
Test à l'alcool			
Ph	7,46	7,32	7,42
TRAITEMENTS			
Gluconate	3 g	2 g	7 g
Fibrinogène PPSB Sang frais	300 mg 400 ml		8 g 300 mg 800 ml
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.			50 000 U 25 g
Héparine			
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Guérison

	n° 4	n° 5	n° 6
NOM AGE SEXE	IVK... 21 ans Fémin.	III... 21 ans Fémin.	FAU... 25 ans Fémin.
INTERVENTION pratiquée	(Avortement septique choc infectieux) DA RU (Hémopéritoïne) HYSTERECTOMIE (d'hémostase) Syndrome hémorragique diffus - TRACHEOTOMIE	Etat de choc toxique infectieux post abortum + OAP TRACHEOTOMIE + HYSTERECTOMIE (S. hémorragique diffus)	(Avortement) DA - RU (Atonie utérine sang laqué) 2e RU
VOLUME sang transfusé	5 400 ml	3 400 ml	5 200 ml
BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES			
Plaquettes/mm ³	28 000	30 000	43 000
Ca	75 mg	30 mg	103 mg
F. I.	1,82 g	3 g	0,90 g
F. Quick ou F. II vraie	39 %	41 %	63 %
F. V.	38 %	13 %	50 %
F. VII + x	40 %	25 %	78 %
Lyse	hypocoagulabilité	hypocoagulabilité	+
von Kaulla	-	-	+
Thrombo			
est à l'alcool			
h	7,25	7,01 - 7,25	7,35
TRAITEMENTS			
Gluconate	3 g	4 g	2 g
Fibrinogène	8 g		2 g
PPSB	600 mg	300 mg	150 mg
Sang frais	800 ml	800 ml	
Inhibiteur Frey			
Inhibiteur Kunitz	8 M		4 M
Ac E a C.	15 g		10 g
Héparine			
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Guérison

NOM	JOB...	DHO...	MAL...
AGE	28 ans	26 ans	37 ans
SEXE	Fémin.	Fémin.	Fémin.
INTERVENTION pratiquée	CESARIENNE (hémorragie de la délivrance) HYSTERECTOMIE (d'hémostase) suture vaginale	(Hémorragie de la grossesse) S. hémorragique diffus HYSTERECTOMIE (Infarctus utérin Thrombose annexielle Pus)	Rétention oeuf mort CURETTAGE (saigne- ment utérin massif) HYSTERECTOMIE S. hémorragique diffus
VOLUME sang transfusé	12 400 ml	6 400 ml	4 800 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES		
Plaquettes/mm ³	20 000	20 000, 12 000	60 000
Ca	100 mg	100 mg	100 mg
F. I.		0.30 g 2.40 g	1 ^g 3.25 g
T. Quick ou F. II vraie	63 %	40 % , 30 %	58 %
F. V.	50 %	15 % , 12 %	24 %
F. VII + x	70 %	50 %	52 %
Lyse		Hypo- puis incoagul.	
Von Kaula		- , -	-
Thrombo			
Test à l'alcool		- , +	+
pH	7,50	7,31	7,38
		TRAITEMENTS	
Gluconate	8 g	2 g	2 g
Fibrinogène	2 g	5 g	
PPSB		450 mg	
Sang frais		3600 ml	
Inhibiteur Frey			
Inhibiteur Kunitz			
Ac E a C.	5 g		
Héparine		70 mg	
EVOLUTION	Guérison	Décès (hémorragie)	Guérison

Catégorie n° 3 - HEMORRAGIES DIGESTIVES (7) - 78 -				
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4
NOM ÂGE SEXE	BID... 58 ans masc.	GAN... 58 ans masc.	GOU... 41 ans masc.	POM... 62 ans masc.
INTERVENTION Chirurgicale	Suffusions hémorragiques du grêle RESECTION du GRELE	ULCERE DUODENAL 1°/ suture 2°/ GASTRECTO- MIE	Ant. : ulcère + cirrhose LAPAROTOMIE EXPLORATRICE (varices) Sonde de Blackmore	(ulcère gastrique) GASTRECTOMIE
VOLUME sang transfusé	7 600 ml	4 400 ml	8 400 ml	6 400 ml
BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES				
Plaquettes/mm ³	30 000	30 000		100 000
Ca	90	86	98	97
T. I.	2,5		3	
T. Quick ou T. II vraie	60 %	43 %		50 %
T. V.	60 %			37 %
T. VII + x	80 %			43 %
Lyse				
Von Kaulla				
Thrombo	r = 21 k = 9			
Test à l'alcool				
pH	7,54	7,46	7,33	7,38
TRAITEMENTS				
Gluconate	10 g	3 g	5 g	2 g
Fibrinogène PPSB Sang frais	450 mg 800 ml	300 mg 800 ml		
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	20 g	5 g		
Héparine				
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Décès (I. Resp. aiguë)	Décès (septicémie à 1 semaine)

	n° 5	n° 6	n° 7
NOM AGE SEXE	MOL... 40 ans Masc.	JEAI... 58 ans Masc.	SAU... 63 ans Masc.
INTERVENTION pratiquée	Cirrhose + ulcère du bulbe LAPAROTOMIE EXPLORATRICE (varices oesoph.) Sonde de Blackmore	1°/ Laparotomie pas de lésion évidente. <u>suites</u> : saigne- ment local. 2°/ LAPAROTOMIE (ulcère duodénal) saignement diffus	Hypertension portal (cirrhose) ANASTOMOSE PORTOCAV en urgence <u>Suites opératoires</u> Hémorragie incoer- cible.
VOLUME sang transfusé	5 000 ml	18 000 ml	10 800 ml
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES		
Plaquettes/mm ³	15 000	50 000, 30 000	80 000
Ca		81 mg	80 mg
F. I.		2,35 g	
T. Quick ou F. II vraie	17 %	60 %	56 %
F. V.		37 %	36 %
F. VII + x		42 %	50 %
Lyse	Hypocoagulabilité	-	-
Von Kaulla		-	-
Thrombo		Hypocoagulabilité	
Test à l'alcool			
Ph	7,44	7,37	7,50
		TRAITEMENTS	
. Gluconate	3 g	10 g	8 g
. Fibrinogène PPSB Sang frais	150 mg	150 mg 1 200 ml	300 mg 800 ml
. Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	20 g	20 g	5 M 20 g
. Héparine			
EVOLUTION	Décès (coma hépati- que)	Décès (hémorragie)	Décès (hémorragie)

	Catégorie n° 4 - PANCREATITES (4)				- 80 -
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	
NOM AGE SEXE	BAC... 45 ans masc.	BOS... 43 ans masc.	BAR... 65 ans fém.	RAB... 35 ans masc.	
INTERVENTION pratiquée	(P.C.) LAPAROTOMIE g + Cavernome pédicule hépati- que Thrombose Veine forte	(P.C.) SPLENECTOMIE PANCREATECTOMIE CAUDALE	(P.A.H.) nécrose artériel- le Suture artériel- le Drainages, TRACHEOTOMIE S. hémor. diffus	(PAN + IRA) 1° intervention DRAINAGE (persistance du saignement local anticoagulant circulant)/ 2° intervention exploration défaut d'hémostase chirurgicale	
VOLUME sang transfusé	3 600 ml	4 800 ml	8 400 ml	5 200 ml	
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES				
Plaquettes/mm ³	115 000	90 000	17 000	240 000	
a	92	100	94	86	
. I.	2,6		1	7,25	
Quick ou II vraie	76 %		27 %	34 % (antic.circ.)	
. V.			25 %	75 %	
. VII + x			31 %	24 %	
lyse			-	-	
on Kaulla			-	-	
hrombo					
est à l'alcool				-	
n	7,36	7,32	7,21	7,33	
		TRAITEMENTS			
Gluconate	3 g	5 g	5 g	2 g	
Fibrinogène PPSB Sang frais	150 mg		12 g 600 mg 800 ml	800 ml	
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.	30 000	60 000	10 M 10 g		
Héparine					
EVOLUTION	Guérison	Guérison	Décès (coma)	en cours	

	Catégorie n° 5		TUMEURS (3)	- 81 -
	n° 1	n° 2	n° 3	
NOM AGE SEXE	DEL... 57 ans Fémin.	JUL... 58 ans Fémin.	BOI... 18 mois Fémin.	
INTERVENTION pratiquée	EXANTERATION PELVIENNE (carcinome utérin)	SURRENALECTOMIE BILATERALE (néoplasme du sein)	Exérèse TUMEUR DE WILMS gauche	
VOLUME sang transfusé	4 400 ml	4 500 ml	850 ml	
	BIOLOGIE DES PREMIERES HEURES POST-TRANSFUSIONNELLES			
Plaquettes/mm ³			52 000	
a	90 mg	95 mg	116	
I.			2,5	
Quick ou II vraie			60 %	
V.				
VII + x				
lyse				
on Kaulla				
rombo				
est à l'alcool				
			7,33	
		TRAITEMENTS		
Gluconate	3 g	3 g	3 g	
Fibrinogène PPSB Sang frais			50 mg	
Inhibiteur Frey Inhibiteur Kunitz Ac E a C.			2,5 g	
Héparine				
OLUTION	favorable	favorable	favorable	

COMMENTAIRES

Au terme de cette étude sur les troubles de l'hémostase survenus au cours ou au décours des transfusions massives, il convient d'insister sur :

- leur fréquence
- leur gravité
- la difficulté de leur diagnostic et de leur traitement.

... On peut noter la très grande fréquence de leur survenue puisque dans notre statistique, 50 % des malades ont présenté un syndrome hémorragique post-transfusionnel.

Dans 11 cas, il s'agissait d'un trouble de l'hémostase chirurgicale.

Dans 14 cas, les malades ont présenté un saignement diffus avec un syndrome biologique tout à fait superposable à celui d'une coagulopathie intra-vasculaire disséminée (13 cas) ou en faveur d'une fibrinolyse aiguë primaire (1 cas). La C.I.V.D. fut parfois non la conséquence mais la cause de la transfusion massive (Catégorie II - Obs. n° 3 - 5 - 8 - 9).

Dans un dernier cas, l'hémorragie était secondaire à l'hypertension portale.

Les troubles de l'hémostase, à type de C.I.V.D. sont

survenus dans des circonstances particulières : l'état de choc se retrouve dans tous les cas, et nous notons la très grande fréquence des C.I.V.D. au cours des chocs obstétricaux. Il découle de ces constatations qu'il est difficile de relier la C.I.V.D. à la transfusion massive.

... La gravité de ces troubles est résumée par les chiffres du pronostic : 6 malades sont morts d'hémorragie, dans 5 cas par C.I.V.D. probable ; la mortalité globale, de causes diverses, s'élève à 24,25 % dans notre statistique (13 décès sur 54) ; celle impartie aux phénomènes hémorragiques représente 11 % de ces décès.

... La difficulté du diagnostic étiologique est liée au fait que les transfusions massives entraînent régulièrement des troubles de la coagulation très voisins sur le plan biologique des syndromes de C.I.V.D. comme le montre le tableau ci-dessous :

TABLEAU BIOLOGIQUE COMPARATIF entre
C. I. V. D. et TRANSFUSIONS MASSIVES

Tests Biologiques	C. I. V. D.	Transfusions Massives
Temps de Thrombine	↗ ou N.	N
T E G	Ic ↓	Ic N ou légèrement ↓
Plaquettes	↓ ↓	↓
Fibrinogène	↓	N ou légèrement ↓
F V	↓ ↓ ↓	↓
F VII + X	↓ ↓	N ou légèrement ↓
F II	↓ ↓	N ou légèrement ↓
Von Kaulle	N ou + si Stade III	N
Test à l'alcool	+	-

... l'altération des facteurs dans les troubles de la coagulation secondaires aux transfusions massives, est proportionnelle au volume de sang transfusé.

REMARQUES PERSONNELLES

=====

Nous aimerions nuancer l'opinion trop souvent admise selon laquelle ces troubles sont parfois le fait d'une coagulopathie de consommation et doivent être soumis à un traitement par l'héparine, nous nous aiderons pour ce faire de l'expérience acquise dans le Service de Réanimation Chirurgicale.

Sur 54 cas de transfusions massives, nous ne notons que 6 Décès par hémorragie incontrôlable, dont un par hypertension portale. Le tableau biologique y était cependant à peu près identique à celui que nous notons dans les 48 autres observations.

Sur ces 48 cas, 20 malades ont présenté eux aussi un syndrome hémorragique, mais cette fois curable par des apports de fractions substitutives, et par la reprise chirurgicale dans certains cas. Aucun d'entre eux, bien que présentant un tableau biologique de C.I.V.D. n'a reçu d'héparine.

Ceci nous laisse à penser que la part qui revient à l'épuisement rapide des facteurs de la coagulation, par hémorragie et supplémentation par sang conservé, donc par sang appauvri en ces facteurs, n'a pas été suffisamment mise en évidence dans les études publiées à ce sujet.

A notre avis, la place faite à l'hypoxie hépatique, d'origine circulatoire essentiellement, est insuffisante. La restauration rapide des facteurs déficients ne peut pallier les troubles de la coa-

gulation observés, tant que la cellule hépatique n'a pu recouvrer ses capacités de synthèse. Sans héparine donc, mais uniquement par apports substitutifs de sang frais ou de fractions isolées, on parvient à amender l'hémorragie, à condition qu'une volémie correcte, qu'une oxygénéothérapie intensive, et que des apports glucidiques suffisants permettent de doubler le cap de la défaillance hépatique transitoire.

Nous aimerions mettre en exergue le fait que la *fibrinolyse aiguë primaire*, contrairement à ce qu'on pensait autrefois, est très rare. Nous n'en avons relevé qu'un seul cas sur 54 transfusions massives, et encore nous semble-t-elle même sujette à caution.

D'autre part, la multiplication d'examens biologiques est indispensable au diagnostic et au traitement des C.I.V.D., examens qu'il est difficile d'obtenir dans les conditions d'extrême urgence où l'on se place habituellement. C'est pourquoi devant un saignement diffus majeur, attendre les résultats biologiques pour traiter le syndrome, risque de compromettre rapidement le pronostic vital du malade. Or, on a vu, combien il était important de ne pas faire de traitement aveugle, tant une erreur dans la thérapeutique étiologique pouvait être préjudiciable à l'évolution du syndrome hémorragique. Nous redisons ici, l'intérêt du test de Soulier fait au lit du malade ou en salle d'opération, dans les conditions de rigueur requises.

Nous n'avons que très peu l'expérience de l'action bénéfique de l'héparine en cas de C.I.V.D. au cours des transfusions massives, puisque seule une de nos malades a reçu un traitement héparinique classique et qu'un décès s'en est suivi.

L'exsanguino-transfusion avec du sang frais hépariné représente sans doute la solution la plus logique au traitement des C.I.V.D., puisqu'elle assure outre l'épuration des facteurs activés, le traitement des carences. Elle se heurte cependant à des difficultés techniques multiples, peu compatibles avec les conditions chirurgicales dans lesquelles se déroulent habituellement les transfusions massives.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié à partir de 54 cas de transfusions massives, recueillis dans le Service de Réanimation Chirurgicale, les désordres cliniques et biologiques de l'hémostase primaire et secondaire.

Nous en concluons que ces désordres frappent la plupart des facteurs de la coagulation et qu'un syndrome hémorragique s'en suit souvent.

Il s'agit rarement d'une fibrinolyse aiguë ou subaiguë primaire, mais beaucoup plus souvent d'un tableau superposable à celui d'une coagulopathie intravasculaire disséminée. Néanmoins, il nous est apparu, que pour n'avoir pas traité ces malades comme tel, nous étions en mesure d'affirmer que la participation de l'anoxie ou de l'hypoxie hépatique joue un rôle non négligeable dans la genèse de ces désordres. Il convient donc de ne pas perdre de vue que, si une coagulopathie intravasculaire disséminée peut être incriminée, son traitement classique ne saurait en aucune manière pallier la défaillance hépatique transitoire. C'est elle qu'il convient de traiter parallèlement si l'on veut sortir d'un cercle vicieux très vite fermé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLEN J.G., GLOTZER D.
Acute disseminated intravascular coagulation and fibrinolysis.
... Archives of Surgery (1964) 88/4 p. 694-698
- 2 - AMES R., SYLLM I., RAPOPORT S.
Effect of infusions of citrated plasma on plasma citrate level
of of infants;
... Pediatrics 6/361 (1950)
- 3 - ANDRE R., DREYFUS
Accidents hémorragiques liés aux transfusions massives.
... Presse Medicale, 5 septembre 1959
- 4 - ATTAR S., HANASHIRO P.
Intravascular coagulation. Reality or myth ?
... Surgery July 1968, 68/1
- 5 - BAILLE Y., JAQUENOUD P.
La réduction du saignement post-opératoire en chirurgie cardia-
que par l'héparinothérapie précoce (91 observations).
... Journées de Réanimation Médico-Chirurgicales de Nancy,
Avril 1968 - 5e série
- 6 - P. Radiguet de la BASTAIE, PICARD P.
Les risques néphrologiques de l'acide epsilon amino caproïque.
... Annales de l'Anesthésiologie Française (1970)
- 7 - BAUE E., HERMANN G., SHAW R.
A Study of bank blood toxicity.
... Surgery, Gynecology, obstetrics, July 1961 p. 1892

- 8 - BAUMANN P.
Les transfusions massives
... Presse Médicale, mai 1959, 67/25, p. 1037-1038
- 9 - BAUMANN P.
Influence des conditions d'hémorragie sur les résultats de
la thérapeutique transfusionnelle massive.
... 3e Congrès de Transfusion Sanguine Lyon, Juin 1960
- 10 - BERGSTROM W.H.
The as an electrolyte reservoir.
... Metabolism, 5/433 (1956)
- 11 - BERNARD J., LEVY J.P., CLAUVEL J.P., RAIN J.D.
Abrégé d'Hématologie.
... Masson, 1971
- 12 - BIRD R.M., HAMMARSTEN J.
The problem of hemorrhage following massive transfusions
... Southern Medical Journal August 1959-62
- 13 - BOUVIER C.A., RITSCHARD J.
Syndromes de défibrination aiguë en obstétrique.
... Journées de Réanimation Médico Chirurgicales de Nancy
(1968) 5e série.
- 14 - BOYAN C.P. and HOWLAND W.S.
Blood temperature. A critical factor in massive transfusion.
... Anesthesiology (1961) 22, p. 559-563
- 15 - BOYAN C.P.
Cold or warmed blood for massive transfusions.
... Annals of Surgery (1964) 160/2

- 16 - BOYAN C.P. and HOWLAND W.S.
Immediate and delayed mortality associated with massive blood transfusions.
... Surgical clinics of North America (1969) 49/2
- 17 - BOYER C.
Les transfusions massives. Considérations à propos de 56 cas.
... Thèse Faculté Médecine de Strasbourg (1968)
- 18 - BRIDENBAUGH P.D., BALFOUR R.I., MOORE D.C.
Limitations of lectated Ringer's solutions in massive fluid replacement.
... J.A.M.A. (1968) 206/10
- 19 - BRODER G., WEIL M.
Excess lectate : an index of ureversibilité of schock in human patients.
... Science (1964) 143
- 20 - BROERSMA R.J., BULLEMER G.D., HAMMEN E.F.
Blood coagulation changes in hemorrhagic shock and acidosis.
... Thrombosis and diathesis haemorrhagica (1969).
- 21 - BUNKER J.P.
Citric acid intoxication
... J.A.M.A. (1955) 157
- 22 - BUNKER J.P.
Hemodynamics effects of intravenously administrated sodium citrate.
... The New England Journal of Medicine (1962)
- 23 - BUNKER J.P.
Metabolic effects of blood transfusion.
... Anesthenology (1966) 27.

- 24 - Mc CANCE, HATEMI
Control of acid base stability in the newly-born.
... Lancet 1 - 293 (1961)
- 25 - J. du CAILAR
Enzymes et choc
... Annales de l'Anesthésiologie Française XI, n° 2 (1970)
- 26 - CHARBONNAT, LECHAT
Sur la notion de toxicité du citrate trisodique en injection intraveineuse.
... Annales de Pharmacologie Française (1950) 8/12
- 27 - CHURCHILL - DAVIDSON
Massive blood replacement.
... Proceedings of the Royal Society of Medicine (1968) - 61
- 28 - R.M. CLELLAND, T. SHIRES, C. BAXTER
Balanced salt solution in the treatment of hemorrhagic shock
... J.A.M.A. (1963) 13
- 29 - CLOUTIER C., LOWERY B., CAREY L.
Acid base disturbances in hemorrhagic shock
... Archives of Surgery (1969) vol. 98
- 30 - CORBASCIO A.N., SMITH
Hemodynamics effects of experimental hypercitremia.
... Anesthesiology (1967) 28
- 31 - CROCKER M.C.
Fluids for emergency conditions
... Anaesthesia (1968) 23/3
- 32 - CROWEL J.W., HOUSTON B.
Effect of acidity on blood coagulation.
... American Journal of Physiology (1961) 201

- 33 - DAVIS C.
Hemostatik risk. Preoperative anessment.
... The American Journal of Surgery (1969) 118
- 34 - DETRIE P.
Arrêt cardiaque produit par les transfusions massives.
... Presse Médicale (1959) 67
- 35 - DIDISHEIM
Causes and management of excessive surgical bleeding.
International anesthesiology Clinic Blood transfusion (1967) 5/4
- 36 - DILLON, LYNCH L., BUTCHER M.
Treatment of hemorrhagic shock.
... Surgery - Gynecology Obstetrics (1966) 122/5
- 37 - DIMITRIU, LACK
Lésions hépatiques dans les états de choc expérimentaux.
... Journées de Réanimation Médico-Chirurgicale de Nancy
- 38 - DOUGLAS J., MARCHANT M., MOBIKA J.
Acute blood loss requiring ninety-five transfusions.
... J.A.M.A. (1959) 171/17
- 39 - EVANS D.
The effect of rapide massive haemorrhage and retransfusion on
various cardio-vascular parameters in the dog.
... Canadian Anesthesist Society Journal (1969) 16/5
- 40 - FIRT P., HEJHAL L.
Transfusions of citrated blood.
... The Lancet (1957) 273 - p. 1132-37

- 41 - FIRT P., HEJHAL L.
Treatment of severe haemorrhage.
... The Lancet (1957) 273, p. 1152-54
- 42 - FORSTER E., MOLE L., MEYER, SCHNOOEBELENR
Etude de 24 transfusions massives (Rapport J. Baumar)
... Mémoires de l'Académie de Chirurgie (1958) 84.
- 43 - GAIN E.A.
The problem of cardiac collapse associated with the massive
transfusion of citrated blood.
... Canadian anesthetic Society Journal (1962) 207
- 44 - GAMSKI, BAJENA
Experimental Basis of trial of controlling post transfusion
shock by means of selective cerebral hypothermia.
... Arch. Imm. Th. Exp. (1969) 17.
- 45 - GEORGE J., BRACKENRIDGE R.
The use of factors VIII and IX concentrates during surgery.
... J.A.M.A. 1970 - 214/9
- 46 - GODEAU P., ROCHEMAURE J.
Le traitement anticoagulant en pratique médicale courante.
... Les Cahiers Baillière (1968)
- 47 - GOLLUB, WINCHELL, EHRLICH and VLIN
Thrombocytopenia in massive transfusions.
... Surgery (1959) - 8
- 48 - GOMORI G., GULYAS E.
Effect of Parenterally administered citrate on the renal
excretion of calcium.
... Pr. of Soc. Exp. Biology and Medicine (1944) 56

- 49 - GRAVES L.C.
Massive transfusion.
... Blood Transfusion (1967) 5/4 p. 925-959
- 50 - HARDAWAY R.M.
Disseminated intravascular clotting in the etiology of shock.
... Annals of Surgery, 1959, 149/462
- 51 - HARDAWAY R.M.
The rôle of intravascular clotting in the etiology of shock.
Annals of Surgery (1962) 15/5
- 52 - HARRISON A., BULL B., SCHMIDT H.
Temperature changes in children during general anaesthesia.
... British Journal of Anaesthesia (1960) 32/60
- 53 - HOWLAND W.S., SCHWEIZER O.
Physiologic alterations with massive blood replacement.
... Surgery, Gynecology Obstetrics (1955) 101
- 54 - HOWLAND W.S. and Coll.
Massive blood replacement. Failure to observe citrate intoxication.
... Surgery, Gynecology Obstetrics (1957) 105/5
- 55 - HOWLAND W.S., SCHWEIZER O., BOYAN C.P.
Massive blood replacement without calcium administration.
... Surgery, Gynecology Obstetrics (1964) 118/21
- 56 - HOWLAND W.S., SCHWEIZER O.
The effect of buffering on the mortality of massive blood replacement.
... Surgery - Gynecology Obstetrics (1967)

- 57 - JENEVEIN E., LEWIS D.
Platelet microemboli associated with massive blood transfusions.
... Amer. J. Path. (1964) 45/313
- 58 - Xavier JEANNIARD du DOT
Troubles de l'hémostase dans le sens du saignement.
... Thèse Faculté du Kremlin Bicêtre (1971)
- 59 - KREVANS J.R., JACKSON D.P.
Hemorrhagic disorders following massive whole blood transfusion.
... J.A.M.A. (1955) 159
- 60 - KREVANS J.R., JACKSON D.P.
Survival of platelets following massive whole blood transfusion.
... 6e Congrès Int. de Transfusion (1956)
- 61 - LARRIEU M.J., SAMAMA M., CAEN J.
L'Hémostase. Méthodes d'exploration. Diagnostic pratique
... 1968
- 62 - LARRIEU M.J.
Le syndrome de coagulation intra vasculaire.
... Acte de l'Institut d'Anesthésiologie (1969) 17.
- 63 - LENRIOT J.P.
Dangers des transfusions massives dans le traitement du choc
hémorragique.
... Presse Médicale (1970) 78/3
- 64 - LEVEEN, SCHATMAN, FALK
Cardiac arrest produced by massive transfusions.
... Surgery Gynecology Obstetrics (1959) 109

65 - LICHTWITZ

Acide citrique et metabolisme calcique.
... Presse Médicale (1961) 1

66 - LITWIN M., SMITH L., MOORE F.

Metabolic alkalosis following massive transfusion.
... Surgery (1959) 45-5

67 - MALLET - GUY, CANAVAL P.

Documents experimentaux sur les répercussions électrolytiques
des transfusions de sang citraté.
... Lyon chirurgical (1957) 53/6

68 - MAYER A.

Relationship of bleeding and clotting times to massive transfu-
sion of citrated blood.
... (1953) 79/82

69 - MAZURE

Les transfusions massives en chirurgie pleuro-pulmonaire.
... Thèse Paris (1968)

70 - MERRIT J.A.

Complications related to blood replacement.
... Annals of Surgery (1968) 116

71 - MILLER R., MYRON J., ROBBINS

Effects of massive transfusions of blood on acid-base balance.
... J.A.M.A. (1971) 216/11

72 - MONAFO, WACHTEL, DEITZ

Bioassay of hemorrhagic shock in rat.
... Surgery (1969) 98

- 73 - MOORE F.
Metabolic cares of the surgical patients.
... Saunders W.B. Company, Philadelphia and London (1959)
- 74 - MORIAU, MAZURE
Diagnostic et traitement des processus de CIVD.
... Nouvelle Revue Française d'Hématologie (1968) 5/20
- 75 - MORRIS R., TRACHTENBERG M.
Physiologic alterations induced by blood warming during ether
anesthesia.
... Anesthesiology (1968) 29/6
- 76 - NAKI M., NAGASAWA K. and Coll.
Possible role of the kidney as a regulator of circulating plami-
nogen.
... Tohoku J.E.M. (1969) 97
- 77 - Chrichton Mac NEIL
Complications of blood transfusion.
... Blood transfusion (1967) 5/4
- 78 - ONJI, DOI, OGLI
Venous-arterial P CO₂ difference in hemorrhagic shock.
... Medical Journal of Osaka University (1968) 19/2
- 79 - RABY C.
Biologie des hemorrhagies et des thromboses.
... Masson (1966)
- 80 - RABY C.
Coagulations intra-vasculaires disséminées et localisées.
... Masson (1970)

81 - RIPOLL P.

Les transfusions massives en chirurgie de guerre ; étude statistique portant sur 144 cas.
... Thèse Paris (1964)

82 - ROSENFELD J.

Acid base balance and electrolyte disturbances in hypothermia.
... American Journal of Cardiology (1963) 11/5

83 - ROTHE C.

Cardiac and peripheral failure in hemorrhagic shock treated with massive transfusions.
... American Journal of Physiology (1966) 6

84 - RUSSEL W.J.

A new approach in heat exchangers for massive transfusions.
... Brit. J.A., 1969, 41

85 - SAMAMA M., PROST J., CORMIER J.M.

Rheomacrodex et hemostase.
... Problèmes de réanimation (4e série) (1967)

86 - SAMAMA M. et Coll.

Sept observations de défibrination aiguë au cours des septicémies post abortum.
... Coagulation 1969, 1

87 - SCHROEDER H., FORBES A.

Massive blood replacement in neonates and children.
... Br. J.A. (1969) 41

88 - SCHWEIZER O., HOWLAND W.S.

Potassium levels, acid-base balance and massive blood replacement.
... Anesthesiology, 1962, 23/12

- 89 - SCHWEIZER O., HOWLAND W.S.
Effect of lactated Ringer's solution on glycolysis.
... Anesthesia and analgesia (1968) 47/63
- 90 - SCHWEIZER O., HOWLAND W.S.
Prognostic significance of high lactate levels.
... Anesthesia and analgesia (1968) 47
- 91 - SCHUMER W.
Lactate studies of the dog in olyemic shock.
... Journal of Surgical Research (1968)
- 92 - SCOTT R., CROSBY W.H.
Changes in coagulation mechanisms following wounding and res-
uscitation with stored blood ; a study of battle casualties in
Korea.
... Blood (1954) 9
- 93 - SHIBUSAWA K. and Coll.
Haemostatic defects due to massive transfusions.
... Gunma J.M. (1959) 8.
- 94 - SIMON E.
Traitement de l'accident fibrinolytique aigu au cours du
syndrome protéolytique sanguin.
... Annales de l'Anesthesiologie Française (1970) 11/2
- 95 - SMITH M., CORBASCIO A.
Interaction between pentobarbital and decreased calcium ion
on guinea pig atria.
... Anesthesia and Analgesia (1966) 45/5
- 96 - SOULIER J.P.
Les modifications du calcium ionisé dans les transfusions mas-
sives et la circulation extra corporelle utilisant du sang citraté.
... Revue d'Hématologie (1958) 13/4

- 97 - SOULIER J.P.
Les états de défibrination.
... Nouvelle Revue Française d'Hématologie (1968) 8/1
- 98 - STEFANINI M.
Hemorrhagic tendency following massive transfusions at Surgery.
... 6e Congrès de Société Internationale de Transfusion Sanguine - BOSTON (1956)
- 99 - STREIFF F., PETERS A., ALEXANDRE D.
Difficultés du diagnostic biologique du syndrome de CIVD.
... Nouvelle revue d'Hématologie (1968) 8/8
- 100 - STRING T., ROBINSON D., BLAISDELL W.
Massive trauma. Effect of intravascular coagulation on prognosis.
... Archives of Surgery (1971) 102/4
- 101 - SUNADA T., SUGIMARA H., SATO K., SAKATA H.
Hemorrhagic tendency after massive transfusion of preserve blood.
... Surgery, 1951, 50.
- 102 - SWANK R., EDWARDS M.J.
Microvascular occlusion by platelet emboli after transfusion and shock.
... Microvascular Research (1968) 15/22
- 103 - TUCCI G., TEOFILI M.
Considerazioni su 453 casi di trasfusione massiva.
... Il Policlino (1969) 71/21
- 104 - ULIN A.W., GOLLUB S., WINCHELL
Hemorrhage and massive transfusion.
... J.A.M.A. (1958) 168/15

- 105 - VOGEL A., FREDERICKSON E., HOLDER T.
Massive blood replacement.
... Archives of Surgery (1967) 95
- 106 - VOURE'H, RADIGUET de la BASTAIE, TRINER, DEBRAS, HABIK, NAMAS
La place des solutés sodés équilibrés dans le traitement des
hémorragies.
... Anesthésie Analgésie Réanimation (1970) 27/5
- 107 - WALT A.D.
Massive trauma.
... Archives of Surgery (1971) - 102
- 108 - WALTER F., BALLINGER and Coll.
Acidosis of hypothermia.
... Annals of Surgery (1961) 154/4
- 109 - WILSON R., BASSETT J., WALT A.
Fives years of experience with massive blood transfusions.
... J.A.M.A. (1965) 194/8
- 110 - WINCHELL, GOLLUB, EHRLICH, VLIN
Thrombocytopenia and hypocalcemia.
... Surgery March (1959) 45/3
- 111 - ZUCKER M., SIEGEL M., CLIFFTON E.
Generalized excessive oozing in patients undergoing major
surgery and receuring multiple blood transfusions.
... J. Lab. Clin. Med. (1957) 59.

